Aus der Kinderklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. J. R. Bierich

ZUR HÄUFIGKEIT DER HYDANTOIN-BARBITURAT-EMBRYOPATHIE UND DER VERTEILUNG OPTIMALER OBSTETRISCHER UND POSTNATALER FAKTOREN BEI KINDERN EPILEPTISCHER MÜTTER

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät (Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Peter Fischer
aus Reutlingen

1981

Aus der Kinderklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. J. R. Bierich

ZUR HÄUFIGKEIT DER HYDANTOIN-BARBITURAT-EMBRYOPATHIE UND DER VERTEILUNG OPTIMALER OBSTETRISCHER UND POSTNATALER FAKTOREN BEI KINDERN EPILEPTISCHER MÜTTER

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät (Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Peter Fischer
aus Reutlingen

1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr.K.Voigt
1.Berichterstatter: Professor Dr.F.Majewski
2.Berichterstatter: Professor Dr.R.Michaelis

INHALTSVERZEICHNIS

I EINLEITUNG Seite 1

II ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG 2

III LITERATURÜBERBLICK 3
1 Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie
2 Geistige und motorische Entwicklung
3 Obstetrische und postnatale Faktoren

IV PATIENTENGUT UND METHODE 6

V ERGEBNISSE 12
1 Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie 12
1.1 Kasuistik
1.2 Charakterisierung der Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie
1.3 Häufigkeit der Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie
2 Psychologische Untersuchungen 21
3 Verteilung der reduzierten Optimalität bei 27
63 Kindern epileptischer Mütter
3.1 Vergleich des Gesamtkollektivs mit dem Kontrollkollektiv
3.2 Verteilung der reduzierten Optimalität im Hinblick auf die Medikation der Mutter
3.3 Verteilung der reduzierten Optimalität im Hinblick auf die Ätiologie der Epilepsie der Mutter und das Auftreten von Krampfanfällen in der Schwangerschaft
3.4 Verteilung der reduzierten Optimalität im Hinblick auf geistig-neurologische Störungen, Fehlbildungen und die Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie der Kinder
3.5 Einzelne reduzierende Faktoren, die eine signifikante Reduktion der Gesamtoptimalität nach sich ziehen

VI DISKUSSION 39
1 Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie 39
1.1 Zur Subjektivität der gemachten Beobachtungen
1.2 Ausprägungsgrad der Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie im Vergleich zu den Ergebnissen aus der Literatur
1.3 Zur Häufigkeit der Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie
1.4 Zur Ätiologie der Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie
1.5 Zur Pathogenese der akrofazialen Dysmorphie
2 Psychologische Untersuchungsergebnisse 51
2.1 Zum Vergleich mit den Normwerten und den Angaben aus der Literatur
2.2 Zur Rolle der Anfälle und der Medikation
3 Obstetrische und postnatale Faktoren 53
3.1 Zur Reduktion der Optimalität des Gesamtkollektivs
3.2 Zu Medikamenten und Krampfanfällen in der Schwangerschaft
3.3 Zu geistig-neurologischen Störungen, Fehlbildungen und zur Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie
3.4 Zu Einzelfaktoren, die zu einer signifikanten Reduktion der Gesamtoptimalität führen
4 Konsequenzen für die Anfallsbehandlung in der Schwangerschaft 56
VII ZUSAMMENFASSUNG 59
VIII LITERATURVERZEICHNIS 61
IX ADDENDUM 71

I EINLEITUNG

Etwa 0,5 % der Bevölkerung leiden an einer Epilepsie (51). Seit mindestens 1964 ist bekannt, daß Fehlbildungen unter den Nachkommen von Epileptikerinnen häufiger sind als in der Normalbevölkerung. Zunächst wurden gröbere Einzelfehlbildungen wie Lippenkiefergaumenspalte und Herzfehler hervorgehoben (7,17,28,30,36,49, 55,68). Seit einigen Jahren wird jedoch auch kleineren Skelettanomalien, Auffälligkeiten des Schädels und des Gesichts und der geistigen Entwicklung Beachtung geschenkt (26,42,43,73). 1975 wurde von Hanson und Smith (23) das "Fetale Hydantoin-Syndrom" abgegrenzt, das vor allem eine kraniofaziale Dysmorphie, Wachstumdefizit, geistige Retardierung und Hypoplasie von Endphalangen und Nägeln umfaßt. Da ähnliche Anomalien auch bei Kindern von Müttern unter Barbiturat-Monotherapie beobachtet wurden (6,67), wird in dieser Arbeit die von Majewski et al. (38) vorgeschlagene Bezeichung Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie (HB-E) verwendet.
Zum gesamten Komplex liegen widersprüchliche Untersuchungen vor. Besonders umstritten ist die Frage der Teratogenität der Antikonvulsiva und die Existenz einer spezifischen Embryopathie. Insbesondere Janz (29) verneint nach eigenen Untersuchungen (30) und nach der Zusammenstellung von Daten aus der Literatur (28) die Teratogenität von Antikonvulsiva.

II ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG

Bisher liegen nur zwei Arbeiten zur Häufigkeit der Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie (HB-E) unter Nachkommen von Epileptikerinnen vor (24,11). Daher wurde in Tübingen eine weitere Untersuchung an Kindern epileptischer Mütter durchgeführt. Die vorliegende Arbeit setzt sich in folgenden drei Themenkreisen mit den Ergebnissen der Tübinger Untersuchung auseinander:

1) Die Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie
2) Psychodiagnostische Untersuchungen bei Kindern epileptischer Mütter
3) Verteilung obstetrischer und postnataler Faktoren bei Kindern epileptischer Mütter.

Es sollen dabei vor allem folgende Fragen beantwortet werden:

1) Gibt es eine spezifische Embryopathie mit akrofazialer Dysplasie bei Kindern antikonvulsiv behandelter Mütter, wie häufig kommt sie vor und wodurch wird sie verursacht?
2) Zeigen Kinder epileptischer Mütter Auffälligkeiten in ihrer geistigen Entwicklung?
3) Haben Kinder epileptischer Mütter eine stärker reduzierte Optimalität in der Schwangerschaft, unter der Geburt und in der Postnatalzeit?
4) Welche Konsequenzen ergeben sich für die Behandlung schwangerer Anfallspatientinnen?

Die Vorarbeiten, die Anamneseerhebung bei den Müttern und die Untersuchung der Kinder wurden gemeinsam mit W. Raff durchgeführt. In seiner Dissertationsschrift (62) befaßt er sich mit unspezifischen Fehlbildungen und gröberen neurologischen und geistigen Schädigungen dieser Kinder.

III LITERATURÜBERBLICK

1 Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie

Seit 1968 sind neben Untersuchungen über gröbere Fehlbildungen bei Kindern epileptischer Mütter auch zunehmend Arbeiten über kleinere Anomalien des Skeletts, des Schädels und des Gesichtes erschienen. Als erstem fiel Meadow (42,43,73) das "ungewöhnliche Gesicht" bei einigen Kindern antikonvulsiv behandelter Mütter auf. Diese Kinder hatten eine breite Nasenwurzel, weit auseinanderstehende Augen, dysplastische Ohrmuscheln, einen kurzen Hals und einen tiefen Haaransatz. Ähnliche Beobachtungen machten Hill et al. (26). Ein Kind mit diesen Auffälligkeiten ist irrtümlicherweise als Coffin-Siris Syndrom eingestuft worden (80).
Loughnan et al (35) beschrieben 1973 das Auftreten von Endphalangen- und Nagelhypoplasien bei Kindern antikonvulsiv behandelter Mütter. Diese Beobachtung wurde von mehreren Autoren bestätigt (1,3,4,16,17,26,80).
Hanson et al (23,24) sahen in den beschriebenen Anomalien ein spezifisches, den Hydantoinen zuzuschreibendes Fehlbildungsmuster, dem sie den Namen "Fetales Hydantoin-Syndrom" gaben. Dieser Begriff umfaßt vor allem kraniofaziale Anomalien (flacher, breiter Nasenrücken, Epikanthus, Hypertelorismus, Strabismus, Ptosis, prominente Sutura metopica), Hypoplasien der distalen Phalangen und Nägel, mäßig ausgeprägtes prä- und postnatales Wachstumsdefizit, Mikrozephalie und geistige Retardierung.
In einer Studie an 35 Kindern von 23 Müttern beobachteten Hanson et al (24) 4 Kinder mit den Merkmalen des Fetalen Hydantoin-Syndroms. In einer weiteren kontrollierten Studie an 104 Kindern epileptischer Mütter fanden sie das Fetale Hydantoin-Syndrom bei 11 Kindern. 6/10 dieser Kinder hatten einen IQ von unter 85 Punkten, ein Kind hatte einen Herzfehler.

Béthenod und Frédérich (6) und Seip (67) berichteten über ähnliche Gesichtsdysmorphien bei Kindern, deren Mütter in der Schwangerschaft nur Barbiturate eingenommen hatten. Aus diesem Grund schlugen Majewski et al. (38) die Bezeichnung Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie (HB-E) vor. Dieser Begriff wird auch in dieser Arbeit verwendet. In jüngster Zeit wurde die HB-E auch bei Kindern von Müttern unter Primidon-Monotherapie beschrieben (64).
Weitere Untersucher sahen die beschriebene Embryopathie ebenfalls (9,11,15,22,58,66,77,79). Zwei Autoren beobachteten neben der HB-E ein Neuroblastom (56,70), Blattner et al. ein Mesenchymom (8). Die Existenz einer spezifischen, durch Antikonvulsiva hervorgerufenen Embryopathie wird von einigen Autoren noch angezweifelt (10,29,68,69,74).

2 Geistige und motorische Entwicklung

Es existieren neben einigen Kasuistiken nur wenige Arbeiten über den geistigen und motorischen Entwicklungsstand von Kindern epileptischer Mütter. Speidel und Meadow (73) untersuchten 427 Kinder epileptischer Mütter und fanden 1,5 % der Kinder minderbegabt, von den Kindern mit Fehlbildungen und kleineren Anomalien waren es 6/23 (26%), in einer Kontrollgruppe nur 0,2 %. Annegers et al. (2) beobachteten 76 Kinder antikonvulsiv behandelter Mütter über einen Zeitraum von mehr als 5 Jahren. 6 dieser Kinder waren statomotorisch oder geistig retardiert, bei 3 der Kinder besserte sich jedoch die Retardierung im Verlaufe der Beobachtungszeit. Hill et al. (26) verfolgten die Entwicklung 28 Neugeborener, die pränatal Antikonvulsiva ausgesetzt waren, über 36 Monate und ermittel-

ten einen signifikant erniedrigten Entwicklungsquotienten nach Gesell. Shapiro et al. (69) fanden bei 217 8 Monate alten Kindern behandelter und unbehandelter epileptischer Mütter keinen signifikant verminderten motorischen Entwicklungsstand, ebenso zeigten die bei 180 Kindern im Alter von 4 Jahren ermittelten Intelligenzquotienten keinen signifikanten Unterschied gegenüber einer Kontrollgruppe. Hanson et al. (24) fanden bei 83 Kindern von hauptsächlich mit Hydantoinen behandelten epileptischen Müttern einen mittleren IQ von 91,7 gegenüber 96,8 Punkten bei einer Kontrollgruppe ($p<0,05$). Besonders stark betroffen waren Kinder mit einer HB-E, 6/10 hatten einen IQ von unter 85 Punkten. Sobczyk et al. (72) sahen bei 40 Kindern antikonvulsiv behandelter Mütter zwar in 65,6 % Auffälligkeiten im EEG, jedoch keine Abnormitäten in der geistigen Entwicklung.

3 Obstetrische und postnatale Faktoren

Eine Möglichkeit, Kinder zu erfassen, deren Entwicklung durch eine reduzierte Optimalität in der Schwangerschaft, während der Geburt und der Postnatalzeit potentiell gefährdet ist, stellt das Optimalitätsprinzip nach Prechtl (59,60) dar. Die Schwierigkeit, einzelne schädigende Faktoren in ihrem Schweregrad einschätzen zu müssen, wird durch eine Liste optimaler obstetrischer und postnataler Bedingungen umgangen (Tab. 1). Anhand dieser Liste wird festgestellt, um wie viele Faktoren die Optimalität bei den betreffenden Kindern reduziert ist. Ein Kind wird in seiner Entwicklung um so gefährdeter sein, je größer die Summe der reduzierenden Faktoren ist, die es auf sich vereinigt.
Die Daten für ein Kontrollkollektiv von 400 Kinder, mit dem die Kinder epileptischer Mütter in dieser Arbeit verglichen werden sollen, wurden von Dopfer (13,45) und Dopfer-Feller (14,46) erstellt.

IV PATIENTENGUT UND METHODE

Aus dem stationären und ambulanten Archiv der Neurologischen Klinik und dem Poliklinikarchiv der Nervenklinik der Universität Tübingen wurden diejenigen Anfallspatientinnen ermittelt, in deren Krankenblatt eine Schwangerschaft angegeben war. Diesen Patientinnen wurde eine ambulante neurologische Kontrolluntersuchung vorgeschlagen. Sie wurden unter Erläuterung der Gründe gleichzeitig gebeten, ihre Kinder zum Untersuchungstermin mitzubringen. 132 Mütter wurden angeschrieben; 61 sagten zu, 56 davon kamen in die Klinik, 5 wurden zu Hause aufgesucht, da ihnen ein Klinikbesuch nicht möglich war. Zusätzlich wurden 4 Frauen, die im Jahre 1978 in der Frauenklinik entbanden, mit in die Studie aufgenommen. Bekannt war nur, daß diese Frauen an einer Epilepsie litten, über den Gesundheitszustand der Kinder lagen vor der Untersuchung keine Informationen vor. Nicht berücksichtigt werden konnten 71 der angeschriebenen Mütter, weil sie verzogen waren, nicht antworteten oder aus verschiedenen Gründen nicht kommen wollten.
Bei allen kooperationsbereiten Müttern (n=65) wurde eine ausführliche Eigenanamnese in Bezug auf Anfallsleiden und Medikation erhoben. Bei jedem Kind wurde nach den die Optimalität reduzierenden Faktoren während Schwangerschaft, Geburt und Postnatalzeit (maximal 50 Punkte in Anlehnung an Prechtl (13,59), siehe Tab. 1) und nach der körperlichen und geistigen Entwicklung gefragt. Die Angaben der Mütter wurden durch Einsicht der Krankenakten und wenn möglich des Anfallskalenders, des Mutterpasses und der Geburtsunterlagen, der Vorsorgehefte und früherer Arztberichte der Kinder ergänzt.

Die Kinder wurden gemeinsam mit drei Ärzten der Universitätskinderklinik (Prof. Majewski, Dr. Huenges, Dr. Dopfer) untersucht. Es war ein Untersuchungsbogen ausgearbeitet worden, der eine vollständige körperliche Untersuchung unter Berücksichtigung der Merkmale der HB-E und eine orientierende neurologische Untersuchung umfaßte. Orientierend wurde auch der statomotorische und geistige Entwicklungsstand der Kinder beurteilt. Wenn notwendig, wurden weitere Untersuchungen, z.B. Röntgen-Thorax und EKG angeschlossen.
Die Bestimmung der Perzentilen von Länge, Gewicht und Kopfumfang erfolgte nach Kunze und Murken (32), Nickl (54) und Nellhaus (52). Innerer und äußerer Augenwinkelabstand wurden mit den Normwerten von Feingold und Bossert (18) verglichen.
Insgesamt liegen dieser Arbeit die Untersuchungen von 109 Kindern von 65 Anfallspatientinnen zugrunde.
Bei 18 Kindern nahm die Mutter keine Medikamente im ersten Trimenon der Schwangerschaft, bei 18 Barbiturate oder Primidon, bei 28 Phenytoin, bei 44 eine gemischte Medikation, bei 1 Diazepam. 55 Kinder wurden von Frauen mit einer genuinen, 54 Kinder von Frauen mit einer symptomatischen Epilepsie geboren.
51 Kinder ab 4 Jahren konnten Herrn Dipl.-Psych. Dr. Hamster in der Neuropsychologischen Abteilung der Neurologischen Klinik zur psychologischen Untersuchung vorgestellt werden. Über die einzelnen Untersuchungsmethoden wird zusammenhängend im Ergebnisteil (Kap. V-2) berichtet.
Von 63 Kindern lagen die Informationen zur Erstellung des Optimalitätsschemas nach Prechtl (59,60) vollständig vor. Die Liste der optimalen obstetrischen und postnatalen Bedingungen (Tab. 1) wurde von Dopfer (13) übernommen. Die Festlegung der Dauer der Eröffnungs- und Austreibungsperiode erfolgte nach Martius (41).

Zur operativen Entbindung wurden auch die Vakuumextraktion und die Manualhilfe nach Bracht gezählt. Die Bewertung der Geburtsmaße in Relation zum Gestationsalter erfolgte nach Nickl (54). Krampfanfälle in der Schwangerschaft wurden dem Punkt "Schwere Erkrankungen" zugerechnet.

Die statistischen Berechnungen erfolgten mit dem Mediantest (57), dem U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney (65), dem Chiquadrat-Test (65) und der Profilanalyse (50).

Wir teilten die Befunde unserer Patienten in 5 Hauptkategorien ein: 1) G = geschädigt (grobe neurologische Störungen und/oder geistige Minderbegabungen, ohne Dysmorphiezeichen), 2) F = gröbere Einzelfehlbildungen, 3) E = HB-E, 4) A = auffällig (kleinere Anomalien ohne pathologische Bedeutung), 5) o.B..

Tab. 1

LISTE DER OPTIMALEN OBSTETRISCHEN UND POSTNATALEN BEDINGUNGEN

(nach Dopfer (13) in weitgehender Anlehnung an Prechtl (59))

a) Mütterliche Anamnese

1. Zahl der Schwangerschaften nicht mehr als 4
2. Keine volle oder teilweise Berufstätigkeit
3. Keine sehr schlechte soziale Stellung oder schlechte soziale Bedingungen
4. Nicht alleinstehend (ledig, geschieden)
5. Mütterliches Alter bei Erstgebärender nicht unter 18 und nicht über 30 Jahre, bei Mehrgebärender nicht unter 20 und nicht über 30 Jahre
6. Keine Früh-, Tot-, Fehlgeburten in der Anamnese
7. Keine Komplikationen bei früheren Schwangerschaften oder Geburten
8. Keine pathologischen Beckenmaße
9. Keine unerwünschte Sterilität von mehr als 2 Jahren, nicht mehr als 5 Jahre seit der letzten Schwangerschaft
10. Keine schweren chronischen Erkrankungen (Diabetes, endokrinologische Erkrankungen, Herzfehler, chronische Polyarthritis u. ä.)

b) Schwangerschaftsanamnese

11. Nicht weniger als 3 x in ärztlicher Überwachung
12. Keine Gestose (Blutdruck nicht über 140/90 mmHg, keine Ruheödeme, keine Albuminurie mehr als Spur)
13. Keine schwere oder chronische Anämie (Hb nicht weniger als 8 g%)
14. Keine Blutungen, keine drohende Frühgeburt, keine Tokolyse
15. Keine schweren Infektionen
16. Keine schweren Erkrankungen (Unfall, Operation, Narkose, stationär zu behandelnde Hyperemesis), keine Krampfanfälle
17. Keine Röntgenuntersuchung im 1. Trimenon
18. Keine Medikamente im 1. Trimenon, kein Medikamentenmißbrauch, kein Mißbrauch von Alkohol, Nikotin, Drogen
19. Keine schwere, über Wochen anhaltende psychische Stressituation
20. Kein Anhalt für intrauterine Stressituation (Oestriol, HPL, CTG, Ultraschall)

c) Geburtsanamnese

21. Kein Hydramnion
22. Keine Mehrlingsschwangerschaft
23. Keine primäre oder sekundäre Wehenschwäche
24. Blasensprung nicht mehr als 12 Stunden vor der Geburt
25. Eröffnungsperiode nicht kürzer als 6 Stunden und nicht länger als 12 Stunden
26. Austreibungsperiode nicht kürzer als 10 Minuten und nicht länger als 1 Stunde
27. Keine operative Entbindung

28. Unauffälliges Fruchtwasser
29. Keine Medikamente unter der Geburt
30. Kein Anhalt für eine fetale Gefährdung (CTG, Amnioskopie, Alteration der HT)

d) Kindliche Anamnese

31. Gestationsalter nicht unter 38 und nicht über 41 Wochen
32. Geburtsgewicht nicht unter der 10. und nicht über der 90. Perzentile
33. Keine Einstellungsanomalie
34. Keine vorzeitige Placentalösung, keine Placenta praevia
35. Keine Nabelschnuranomalien (Umschlingung, Verfärbung, Knoten)
36. Keine Placentaanomalien (Infarkte, zu klein, zu groß, ödematös)
37. Apgar in der 1. Min. nicht unter 7, nach 5 Min. nicht unter 8
38. Keine künstliche Beatmung oder Intubation sofort nach der Geburt
39. Keine medikamentöse Behandlung einer Azidose sofort nach der Geburt
40. Kein Abfall der Körpertemperatur unter 36°C (Transport, Asphyxietherapie)

e) Postnatale Anamnese

41. Keine schwere Hypoxie, Azidose oder Atemnotsyndrom, die eine medikamentöse oder maschinelle Behandlung notwendig machten
42. Nicht länger als 24 Stunden komatös
43. Keine Apnoen

44. Keine Krampfanfälle
45. Blutzucker nicht unter 20 mg%
46. Hämatokrit nicht über 70 %
47. Keine ausgeprägte Trinkschwäche oder Gedeihstörung in der 1. Lebenswoche
48. Gesamtbilirubin nicht über Beobachtungszone mit oder ohne Austauschtransfusion
49. Keine ausgeprägt pathologischen blutchemischen Abweichungen
50. Keine anderen lebensgefährdenden Erkrankungen (z.B. Sepsis, Operation)

V ERGEBNISSE

1 Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie

1.1 Kasuistik

Die Untersuchungsreihe in Tübingen konnte die Existenz einer Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie bei Kindern antikonvulsiv behandelter Mütter bestätigen. Wir beobachteten bei 6 Kindern von 5 Müttern die für die HB-E typische akrale und/oder kraniofaziale Dysmorphie. Alle Kinder wurden von Prof. Majewski gesehen. Nur bei Kindern mit ausgeprägten und typischen Dysmorphiezeichen im Sinne der Angaben von Hanson et al. (23, 24) wurde die Diagnose HB-E gestellt. Die 6 Kinder und die Daten ihrer Mütter werden im folgenden kurz dargestellt.

1) Mark S.
Erstes Kind einer 16-jährigen Epileptikerin mit astatischen Anfällen unbekannter Ätiologie seit dem 15. Lebensjahr. Während der Schwangerschaft

200 mg Phenytoin täglich, keine Anfälle. Hyperemesis bis mens IV. Wegen Frühgeburtsbestrebungen Tokolyse von der 32. bis zur 38. SSW. Komplikationslose Geburt 12 Tage vor dem errechneten Termin, die Plazenta zeigte Infarkte.
Maße bei der Geburt: Länge 48 cm (<25. Perzentile), Gewicht 2860 g (<25. Perz.), Kopfumfang 32 cm (<10. Perz.), Apgar 10/10.
Maße bei der Untersuchung im Alter von 14 Tagen: Länge 48,5 cm (10. Perz.), Gewicht 2900 g (10.Perz.), Kopfumfang 33 cm (10. Perz.), Bei der körperlichen Untersuchung fielen auf: fliehende Stirn, Naevi flammei an Stirn und Oberlidern, Nasenwurzel eingesunken, Hypoplasie aller Zehennägel einschließlich der Großzehennägel, angedeutete Muskelhypotonie. Thorax, Abdomen und Genitale o.B.

2) Johanna H.

Erstes Kind einer 17-jährigen Zweitgravida mit einer Grand mal-Epilepsie unbekannter Genese seit dem 14. Lebensjahr. Medikation in der Schwangerschaft: 1. Monat 50 mg Phenytoin, 2. Monat 100 mg, 3.-8. Monat 200 mg täglich. Im 9. Monat kurz vor der Geburt ein großer Anfall, daraufhin 300 mg Phenytoin täglich. Blutspiegel im 2.,6. und 9. Monat zeigten Werte von 5,3 µg/ml, 7,8 µg/ml und 8,4 µg/ml Phenytoin, lagen also alle unter dem therapeutischen Spiegel von 10-20 µg/ml.
Die Mutter rauchte 10-15 Zigaretten pro Tag, im 1. und 2. Monat außerdem Haschisch.* Es bestanden ausgeprägte Ruheödeme, daher im 9. Monat Verordnung von Hydrochlorothiazid. Ebenfalls im 9. Monat Röteln-infektion. Die Geburt verlief komplikationslos 4 Tage nach dem errechneten Termin.
Geburtsmaße: Länge 48 cm (<10. Perz.), Gewicht 3100 g (<25. Perz.), Kopfumfang 35 cm (50. Perz). Apgar 9/10.

* bisher keine teratogenen Wirkungen beim Menschen beobachtet (61)

Untersuchung im Alter von 4 Monaten: Länge 62 cm (Norm), Gewicht 6000 g (Norm), Kopfumfang 41 cm (50. Perz.), Abstand der inneren Canthi 21 mm, Abstand der äußeren Canthi 78 mm, Corneadurchmesser 11 mm. Naevi flammei an Glabella, Nasenspitze und beiden Oberlidern. Auffällige Fazies: Deutlicher Epikanthus, eingesunkene breite Nasenwurzel, mäßige Retrogenie, Lippen wulstig. Neurologisch zeigte sich eine zentrale Koordinationsstörung mit wechselhaftem Muskeltonus und deutlicher Rumpftonusasymmetrie. Thorax, Abdomen, Genitale und Extremitäten o.B., insbesondere keine Nagelhypoplasie.

3) Tamara G.

Erstes Kind einer 22-jährigen Anfallspatientin mit einer seit 20 Jahren bestehenden geburtstraumatisch bedingten Jackson-Epilepsie. Medikamente seit 17 Jahren. Medikation in der Schwangerschaft: Phenytoin 200 mg, Barbexaclon 300 mg, Phenobarbital 100 mg täglich. Im 9. Monat ca. 15 fokale Anfälle. Pyelonephritis im 8./9. Monat. Protrahierter Geburtsverlauf von 24 Stunden. Länge des Neugeborenen 51 cm (50. Perz.), Gewicht 3400 g (50. Perz.). Das Kind war trinkfaul und erbrach häufig. Im 2. Lebensmonat Kopfumfang von 34,5 cm (<3. Perz.), es wurde eine zerebrale Bewegungsstörung angegeben. Untersuchung im Alter von 7 J. 6 Mon.: Länge 126 cm (Norm), Gewicht 24 kg (Norm), Kopfumfang 48 cm (<3. Perz.). Kraniofaziale Auffälligkeiten: Epikanthus, breite Nasenwurzel, Abstand der inneren Canthi 32 mm, Abstand der äußeren Canthi 95 mm (Hypertelorismus), hypoplastisches Mittelgesicht, Gaumen hoch und eng, unregelmäßiger Zahnstand im Unterkiefer, Myopie. Thorax, Abdomen, Genitale und Extremitäten o.B. Zentrale Bewegungsstörung nicht mehr nachweisbar.

Das Kind besucht die Grundschule mit durchschnittlichem Erfolg.

4) Sascha P.

Halbbruder von Tamara G., Mutter 29 Jahre, Jackson-Epilepsie seit 27 Jahren nach Geburtstrauma, Medikamente seit 24 Jahren. In der Schwangerschaft täglich 300 mg Phenytoin und 300 mg Barbexaclon. Blutspiegel 6 Tage post partum: Phenytoin 11,7 µg/ml, Phenobarbital 27,5 µg/ml. Leichte fokale Anfälle: 1.-3. Monat viermal, 4.-6. Monat zweimal, Ruheödeme. In der 42. Schwangerschaftswoche Sectio ceasarea nach dreimaligem Einleitungsversuch mit später Dezeleration der kindlichen Herztöne. Geburtsmaße: Länge 50 cm (25. Perz.), Gewicht 3390 g (50. Perz.), Kopfumfang 33,5 cm (<25. Perz.). Apgar 9/10. Im Alter von 9 Tagen kindlicher Phenobarbitalspiegel mit 7,0 µg/ml noch recht beträchtlich, Phenytoin nicht mehr nachweisbar. Ausgeprägte Trinkschwäche.

Die Untersuchung im Alter von 11 Tagen ergab: große Fontanelle 3 x 3 cm im Niveau, Naevus flammeus an der Stirn. Vergröbertes Gesicht: Epikanthus, Augen mandelförmig, breite eingesunkene Nasenwurzel, Nasenrücken verkürzt mit nach vorne weisenden Narinen, wulstige Lippen, Gaumen hoch und eng, breites oberes Frenulum. Ohren groß, nicht dysplastisch. Leistenhoden beidseits, Leistenhernie links, verstärkte Lanugobehaarung lumbal. Daumen beidseits proximal angesetzt, Nagel des linken Kleinfingers schmal und hypoplastisch, alle Zehennägel hypoplastisch. Thorax und Abdomen o.B. Neurologisch auffällig: Rumpfhypotonie, deutliche Hypertonie der unteren Extremitäten. Im Alter von 6 Monaten bestand noch eine leichte zentrale Koordinationsstörung mit leichter Tonuserhöhung der Extremitäten.

5) Martina M.

Erstes Kind einer 19-jährigen Anfallspatientin mit einer Grand mal-Epilepsie seit 16 Jahren. Astrozytom-Operation im 10. Lebensjahr. Tägliche Medikation in der Schwangerschaft: Phenytoin 100 mg bis zum 5. Monat, 200 mg ab dem 6. Monat, Phenobarbital 100 mg, Primidon 500 mg. In der Schwangerschaft 16 große Anfälle.

Spontangeburt 13 Tage vor dem errechneten Termin: rascher Geburtsverlauf, Fruchtwasser grün, auffallend kleine, nur handflächengroße Plazenta mit Infarkten, Apgar 8.

Geburtsmaße: Länge 45 cm (<3. Perz.), Gewicht 1700 g (< 3. Perz.), Kopfumfang 29,5 cm (<3. Perz.), Inkubatorpflege, Trinkschwäche. Statomotorische und Sprachentwicklung verzögert (freies Sitzen mit 11 Mon., Laufen mit 2 J., erste Worte mit 1,5 Jahren). Untersuchung im Alter von 4 J. 5 Mon.: Länge 98 cm (8 % Unterlänge), Gewicht 13 kg (<3. Perz.), Kopfumfang 47 cm (3. Perz.), Abstand der inneren Canthi 27 mm, Abstand der äußeren Canthi 83 mm, Corneadurchmesser 11 mm.

Vergröberte Fazies, breite Nasenwurzel, kleine Zähne. Thorax, Abdomen, Genitale und Extremitäten o.B. Geht in den Sonderschulkindergarten, spricht noch nicht alles deutlich, IQ<60 (IQ der Mutter 79).

6) René C.

Erstes Kind einer 21-jährigen Anfallspatientin mit einer seit 9 Jahren bestehenden Grand mal-Epilepsie, wahrscheinlich aufgrund einer frühkindlichen Hirnschädigung. Tägliche Medikation in der Schwangerschaft: Phenytoin 100 mg, Primidon 1000 mg, Mesuximid 300 mg. Im 6. Monat 1 kurzer Anfall ohne längere Bewußtlosigkeit. Spontangeburt in der 41. SSW.

Maße bei der Geburt: Länge 54 cm (90. Perz.), Gewicht 3750 g (>50. Perz.), Kopfumfang 34 cm (25. Perz.). Untersuchung im Alter von 9 J. 1 Mon.: Länge 137 cm (Norm), Gewicht 26,5 kg (10 % Untergewicht), Kopfumfang 50 cm (knapp > 3. Perz.), Abstand der inneren Canthi 31 mm, Abstand der äußeren Canthi 90 mm, Corneadurchmesser 12 mm. Fazies: grob, breiter Nasenrücken, weite Narinen, breites Mittelgesicht, prominente Jochbeinknochen, leichte Progenie, wulstige Lippen, große Zähne. Thorax, Abdomen, Genitale und Extremitäten o.B.. Besucht 3. Klasse der Hauptschule, IQ = 89, knapp unterdurchschnittliche konzentrative Leistungen, motorische Entwicklung altersentsprechend.

1.2 Charakterisierung der Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie

Nach unseren Erfahrungen läßt sich die HB-E wie folgt charakterisieren (die Symptome unserer 6 Patienten mit HB-E sind zur Übersicht in Tab. 2 zusammengefaßt):

1) Kraniofaziale Dysmorphie als Leitsymptom: Epikanthus, Hypertelorismus, tief eingesunkene breite Nasenwurzel, verkürzter Nasenrücken, nach vorn gerichtete Narinen, volle Lippen. Mikrozephalie beobachteten wir in 2 Fällen, Kopfumfang auf bzw. unter der 10. Perzentile ebenfalls in 2 Fällen.
2) Nagelhypoplasien: Diese sahen wir nur bei 2 Säuglingen.
3) Neurologische und geistige Schäden: 2 Säuglinge zeigten zum Untersuchungszeitpunkt eine zentrale Koordinationsstörung, bei einem älteren Kind war die früher bestehende zerebrale Bewegungsstörung nicht mehr nachweisbar, 1 älteres Kind war geistig retardiert, 1 Patient war mäßiggradig verhaltensauffällig.

Tab. 2

Symptome der 6 Patienten mit Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie

Patient Alter	Wachstums- defizit + prä- post nat. nat.		Mikro- zepha- lie +	neurol. Auf- fälligk.	geist. Retard.	typ. Fazies	Nagel- hypopl.	sonst.
M.S. ♂ 14 Tage	0	?	(+)	0	?	+	+	-
J.H. ♀ 4 Mon.	0	0	0	+	?	+	0	-
T.G. ♀ 7 J. 6Mon.	0	0	+	(+)	0	+	0	Myopie
S.P. ♂ 11 Tage	0	?	0	+	?	+	+	Leisten- hernie
M.M. ♀ 4 J. 5Mon.	+	(+)	+	(+)	+	+	0	-
R.C. ♂ 9 J. 1Mon.	0	0	(+)	0	(+)	+	0	-

+: ≙ 3. Perz.

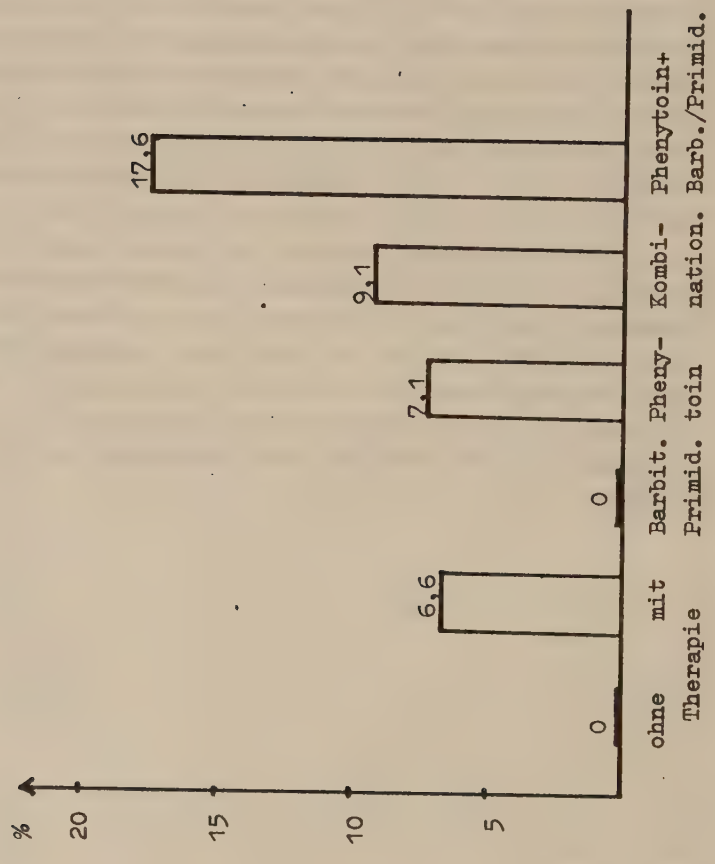
4) Prä- und postnatales Wachstumsdefizit: war in unserer Serie nur bei einem Kind ausgeprägt.

1.3 Häufigkeit der Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie

In unserer Untersuchungsreihe nahmen alle Mütter von Kindern mit HB-E Phenytoin in Mono- oder Kombinationtherapie ein. Unter den Nachkommen von unbehandelten Müttern mit einer Epilepsie beobachteten wir kein Kind mit HB-E (siehe Abb. 1). In der gesamten Medikamentengruppe zeigte sich eine Häufigkeit der Embryopathie von 6,6 % (6/91). Die Häufigkeiten in den einzelnen Medikamentengruppen betragen: in der Barbiturat/Primidon-Gruppe 0 %, in der Phenytoin-Monotherapiegruppe 7,1 % (2/28), in der gemischt-medizierten Gruppe, in der immer Hydantoine und/oder Barbiturate enthalten waren, 9,1 % (4/44). Betrachtet man die Gruppe von Müttern, die Phenytoin in Mono- oder Kombinationstherapie erhielten, ergibt sich eine Häufigkeit von 9,4 % (6/64). Berücksichtigt man jedoch nur die Kombination von Phenytoin mit Barbituraten oder Primidon, so zeigt sich die HB-E in einer Häufigkeit von 17,6 %! (3/17).

Abb. 1

Häufigkeit der Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie in Relation zur Medikation



2 Psychologische Untersuchungen

51 Kinder von 4 bis 14 Jahren konnten psychologisch untersucht werden. Je nach Alter der Kinder wurden folgende Testverfahren durchgeführt:

HAWIVA (4-5 J.)	- Hannover-Wechsler-Intelligenztest für das Vorschulalter
CFT 1 (6-8 J.)	- Grundintelligenztest, Skala 1
CFT 2 (9-15 J.)	- Grundintelligenztest, Skala 2
DL-KE, DL-KG, REV.T. (6-15 J.)	- Leistungstests
LOS KF 18 (5-13 J.)	- Lincoln Oseretzky Development Scale, motorischer Entwicklungstest
GFT (6-15 J.)	- Göttinger Formreproduktions-Test, zur Diagnose von Hirnschäden im Kindesalter
VSMS (4-8 J.)	- Fragebogen, Kurzform der Vineland Social Maturity Scale

Die statistische Überprüfung der Untersuchungsergebnisse wurde mit dem t-Test (65) durchgeführt.

Tab. 3 zeigt die Altersverteilung der Kinder:

Alter (J.)	4-5	6-7	8-9	10-11	12-14
N=51	14	9	11	7	10

Aus Tab. 4 ist der Ausbildungsstand der Kinder zu ersehen:

	N
Kindergarten	11
Sonderschulkindergarten	1
Vorschule	4
Grundschule	22
Hauptschule	4
Realschule	2
Gymnasium	5
Sonderschule	2

2 Kinder waren wegen hochgradiger geistiger Behinderung den vorgesehenen Testverfahren nicht gewachsen.
Die Ergebnisse der durchgeführten Tests sind in Tab. 5 dargestellt. Die erhaltenen Werte bewegen sich im Normbereich. Der CFT ergab einen mittleren IQ von 103 Punkten (n=43), der HAWIVA von 97 Punkten (n=6). Auch die Ergebnisse aus den Leistungstests (DL-KE, DL-KG, REV.T.) sind durchschnittlich, ebenso die psychosoziale Entwicklung (VSMS). Die Ergebnisse des motorischen Entwicklungstests (LOS) liegen sogar etwas über der Norm.
Bei 3 der mit dem CFT getesteten Kinder nahm die Mutter keine Antikonvulsiva in der Schwangerschaft. Werden diese 3 Kinder ausgeklammert, so ergibt sich ein mittlerer IQ von 103,7 Punkten (n=40). Berechnet man die beiden nicht testbaren Kinder mit dem in unserer Serie als niedrigst gemessenen IQ-Wert von 70 Punkten ein, resultiert ein Durchschnitts-IQ von 102,1 Punkten (n=42). Die Verteilung der IQ-Werte dieser 42 Kinder antikonvulsiv behandelter Mütter zeigt Abb. 2. Sie stimmt weitgehend mit der Normalbevölkerung überein, wenn auch IQ-Werte von 85-100 bei den Probanden etwas häufiger vorkamen.
Innerhalb der untersuchten Gruppe lassen sich die Mittelwerte einander wie folgt gegenüberstellen:
1) Kinder von Müttern mit Anfällen in der Schwangerschaft

im Vergleich zu Kindern von Müttern ohne Anfälle in der Schwangerschaft.

2) Kinder von Müttern mit keinem oder einem Antikonvulsivum im Vergleich zu Kindern von Müttern mit zwei oder mehr Antikonvulsiva (Tab. 6).

Die Gruppe ein Antikonvulsivum und kein Antikonvulsivum (3 Kinder) wurden zusammengefaßt, um zu statistisch auswertbaren Fallzahlen zu gelangen. In der Gruppe zwei oder mehr Antikonvulsiva zeigt sich ein signifikant erniedrigter mittlerer IQ (99 Punkte) und eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Hirnschädigung gegenüber der Gruppe mit einem oder keinem Antikonvulsivum (mittlerer IQ = 109). Ebenso ergibt sich in der Gruppe mit Anfällen ein in der Tendenz erniedrigter mittlerer IQ (100 Punkte) und eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Hirnschädigung im Vergleich zur Gruppe ohne Anfälle (mittlerer IQ = 107).

Tab. 5

Ergebnisse der bei 49 Kindern epileptischer Mütter durchgeführten psychologischen Testverfahren

Test	M	SD	N
CFT	103,3	16,1	43
HAWIVA			
Handlungsteil	96,7	11,3	6
Verbalteil	96,5	10,2	
DL-KE/KG, REV.T.	49,6	10,5	31
GFT			
Fehlerrohwert	9,0	7,3	
KH%	17,8	30,5	36
HV%	5,0	13,0	
H%	4,1	11,3	
LOS	61,2	9,7	47
VSMS	51,5	10,9	24

CFT u. HAWIVA: IQ, M=100, SD=15
GFT: KH%, HV%, H%, % der Vergleichsgruppe, die in den einzelnen Kriteriumsgruppen (KH=kein Hirnschaden, HV=Hirnschadenverdacht, H=Hirnschaden) bessere Leistungen vollbringen als unsere Probanden
DL-KE/KG, REV.T., LOS, VSMS: T-Werte, M=50, SD=10

Tab. 6

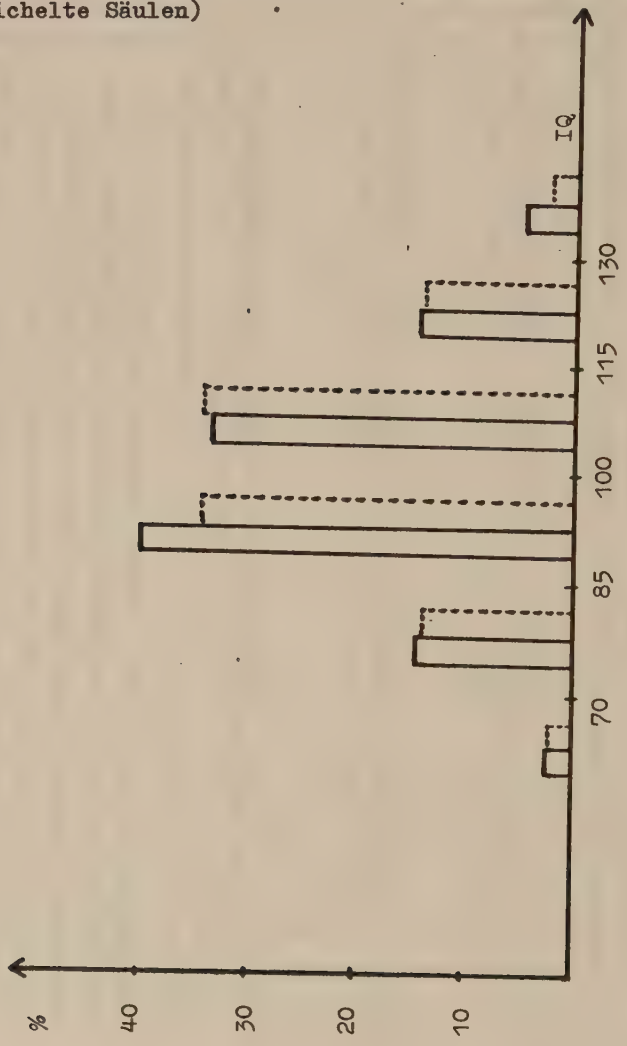
Aufschlüsselung der Ergebnisse aus Tab. 5 nach Medikamenteneinnahme und Anfällen in der Schwangerschaft

Test	Mütter Therapie	Kinder N	M	SD		Mütter Anfälle	Kinder N	M	SD	
CFT	++	33	99,0	16,1	t=1,84	Anf.	36	100,5	17,8	t=1,04
	o/+	12	109,4	18,5	p<0,05	ø Anf.	9	107,1	14,3	
LOS	++	34	59,8	10,3	t=0,51	Anf.	39	59,8	10,8	t=0,73
	o/+	15	61,4	10,9		ø Anf.	10	62,4	8,8	
GFT	++	27	28,8	38,8	t=1,96	Anf.	31	26,8	36,9	t=1,85
	o/+	11	5,3	12,4	p<0,05	ø Anf.	7	0,7	1,3	p<0,05

CFT: IQ, M=100, SD=15; LOS: T-Werte, Spannbreite 20-80, M=50, SD=10;
GFT: KH%, % der Vergleichsgruppe, die in der Kriteriumsgruppe "Kein Hirnschaden" bessere Leistungen vollbringen als unsere Probanden;
Therapie: o/+=kein oder ein Antikonvulsivum, ++=zwei oder mehr Antikonvulsiva. Die beiden nicht testbaren Kinder wurden jeweils mit dem in unserer Serie als niedrigst gemessenen Wert mit in die Berechnung einbezogen.

Abb. 2

Verteilung der IQ-Werte von 42 Kindern antikonvulsiv behandelter epileptischer Mütter (durchgezogene Säulen) im Vergleich zu den erwarteten Normwerten (gestrichelte Säulen)



3 Verteilung der reduzierten Optimalität bei 63 Kindern epileptischer Mütter

3.1 Vergleich des Gesamtkollektivs mit dem Kontrollkollektiv

Tab. 8 zeigt die Verteilung der reduzierten Optimalität von 63 Kindern epileptischer Mütter. In Abb. 3 ist die Verteilung der reduzierten Optimalität graphisch dargestellt (Säulen). Die Vergleichskurve von 400 Kindern einer Kontrollgruppe ist gestrichelt aufgetragen.
Die höchste erreichte Anzahl reduzierender Faktoren bei den Kindern epileptischer Mütter beträgt - 20. Der Median liegt bei - 9. Die Verteilungskurve der Kinder epileptischer Mütter ist gegenüber derjenigen der Kontrollgruppe signifikant nach rechts, d. h. in Richtung einer stärker reduzierten Optimalität verschoben (Mediantest, $p<0,01$). Diese Verschiebung beruht nicht allein auf den Einzelfaktoren Epilepsie, Krampfanfälle und Medikamente in der Schwangerschaft. Auch nach Abzug dieser 3 Punkte bleibt die Signifikanz der Rechtsverschiebung erhalten.
Abb. 4 zeigt die Ergebnisse aus Abb. 3 als kumulative Verteilung (Kontrollgruppe gestrichelt). Die entsprechenden Perzentileneinteilungen zeigt Tab. 7.

Tab. 7

Perzentile	3.	10.	25.	50.	75.	90.	97.
reduzierte Optimalität Kinder epilept. Mütter	-4	-5	-7	-9	-11	-14	-18
Kontrollgruppe	-2	-3	-4	-5	-7	-10	-12

Tab. 8

Verteilung der reduzierten Optimalität bei Kindern epileptischer Mütter: a) Aufschlüsselung des Gesamtkollektivs nach Medikamenten b) Aufschlüsselung der Medikamentengruppe nach Anfällen und Schädigungsart der Kinder

reduzierte Optimalität	a (n=63)					b (n=53)					
	Gesamtkoll. n	ohne Medik. n	Barb. n	Phenytoin n	Mischmedik. n	alle Medik. n	ohne Anf. n	mit Anf. n	Schädig. G n	der F n	Kind. E n
-3	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-4	1	-	-	-	1	1	1	-	-	-	-
-5	9	4	-	3	2	5	3	2	-	-	-
-6	3	1	-	-	2	2	-	2	-	-	-
-7	6	2	1	-	3	4	2	2	-	-	-
-8	6	-	-	3	3	6	2	4	-	1	-
-9	7	1	2	3	1	6	2	4	1	1	-
-10	7	1	1	1	4	6	1	5	1	-	1
-11	8	-	2	3	3	8	-	8	1	2	-
-12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-13	7	-	-	3	4	7	-	7	3	1	2
-14	3	-	1	1	1	3	-	3	3	3	1
-15	1	-	1	-	-	1	-	1	-	-	-
-16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-17	1	-	1	-	-	1	-	1	1	-	-
-18	1	-	-	-	1	1	-	1	-	-	-
-19	1	-	-	-	1	1	-	1	-	-	-
-20	1	-	-	-	1	1	-	1	-	1	-

G=Neurolog./geistig geschädigt, F=unspezif. gröbere Fehlbild., E= HB-Embryopathie

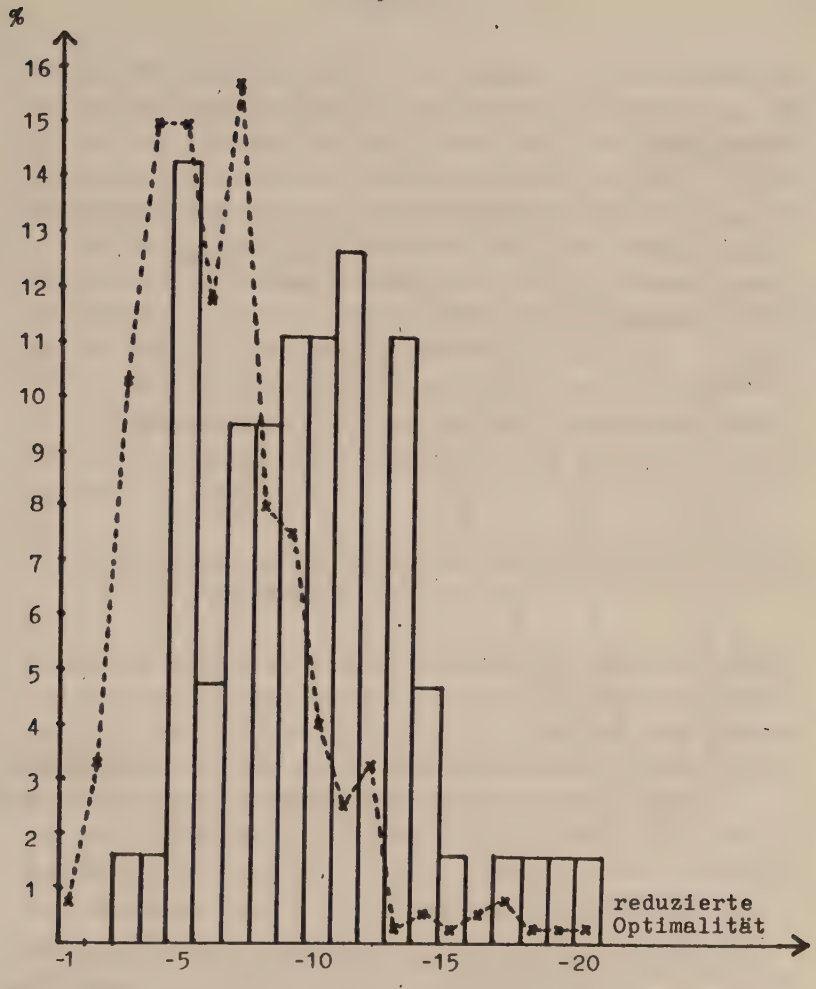


Abb. 3

Verteilung der reduzierten Optimalität von 63 Kindern epileptischer Mütter (Säulen $\bar{x}$=9) im Vergleich zu 400 Kontrollkindern (gestrichelte Kurve $\bar{x}$=5).
Ordinate: Prozentzahl der Kinder, die eine bestimmte Anzahl reduzierender Faktoren aufweisen.

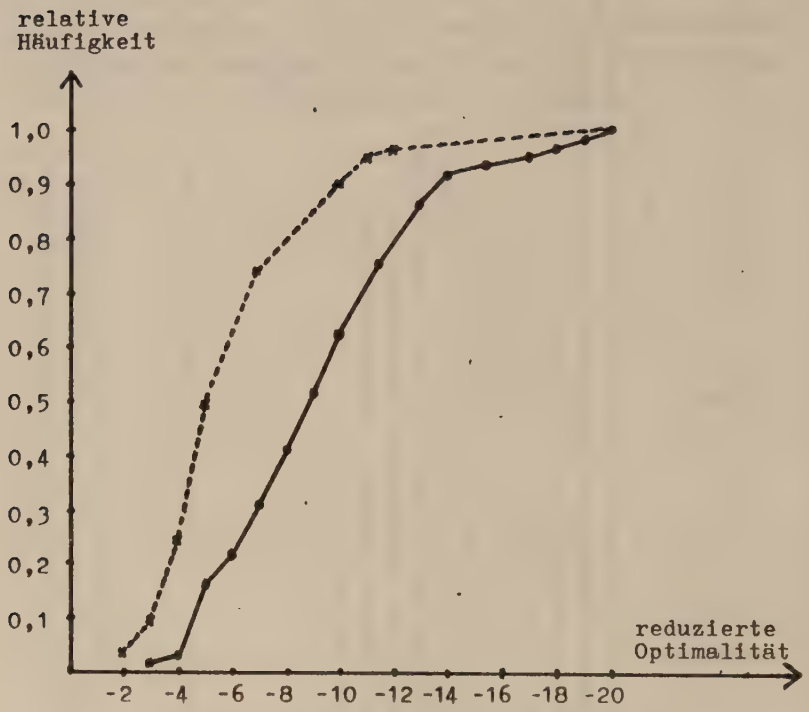


Abb. 4

Kumulative Verteilung der reduzierten Optimalität bei Kindern epileptischer Mütter (durchgezogene Kurve) und bei Kindern einer Kontrollgruppe (gestrichelte Kurve).

Mit dem Chiquadrat-Test wurde überprüft, in welchen Komplexen des Anamnesebogens das Probandenkollektiv im Vergleich zum Kontrollkollektiv besonders belastet ist. Es ergaben sich signifikante Unterschiede ($p<0,001$) in der mütterlichen Anamnese, in der Schwangerschaftsanamnese und in der postnatalen Anamnese. Auf eine statistische Überprüfung von Einzelpunkten aus diesen Anamnesegruppen wurde verzichtet, um die additiven Fehlerwahrscheinlichkeiten in vertretbaren Grenzen zu halten.
Eine Korrelation zwischen der reduzierten Optimalität in den Anamnesekomplexen A+B und der reduzierten Optimalität in den Anamnesekomplexen C+D+E konnte nicht nachgewiesen werden.

3.2 Verteilung der reduzierten Optimalität im Hinblick auf die Medikation der Mutter

10 Mütter wurden im ersten Trimenon der Schwangerschaft nicht antikonvulsiv behandelt, 9 nahmen Barbiturate oder Primidon, 17 Phenytoin ein, 27 hatten eine gemischte Medikation. Die Verteilung der reduzierten Optimalität zeigt Tab. 8, graphisch dargestellt in Abb. 5.
Der Vergleich mit dem Normalkollektiv wurde mit dem Mediantest durchgeführt. Es ergab sich für die Barbiturat/Primidon-Gruppe, die Phenytoingruppe und die gemischtmedizierte Gruppe jeweils eine signifikante Verschiebung der Verteilung der reduzierenden Faktoren in Richtung auf eine stärker reduzierte Optimalität ($p<0,01$).
Kein signifikanter Unterschied ergab sich beim Vergleich der Gruppe ohne Medikation mit dem Kontrollkollektiv.
Unterschiede zwischen den einzelnen Medikamentengruppen wurden mit dem U-Test untersucht. Vergleiche der Barbiturat/Primidon-Gruppe mit der Phenytoingruppe und der Monotherapiegruppe mit der gemischtmedizierten Gruppe ergaben keine signifikanten Unterschiede. Wird jedoch die

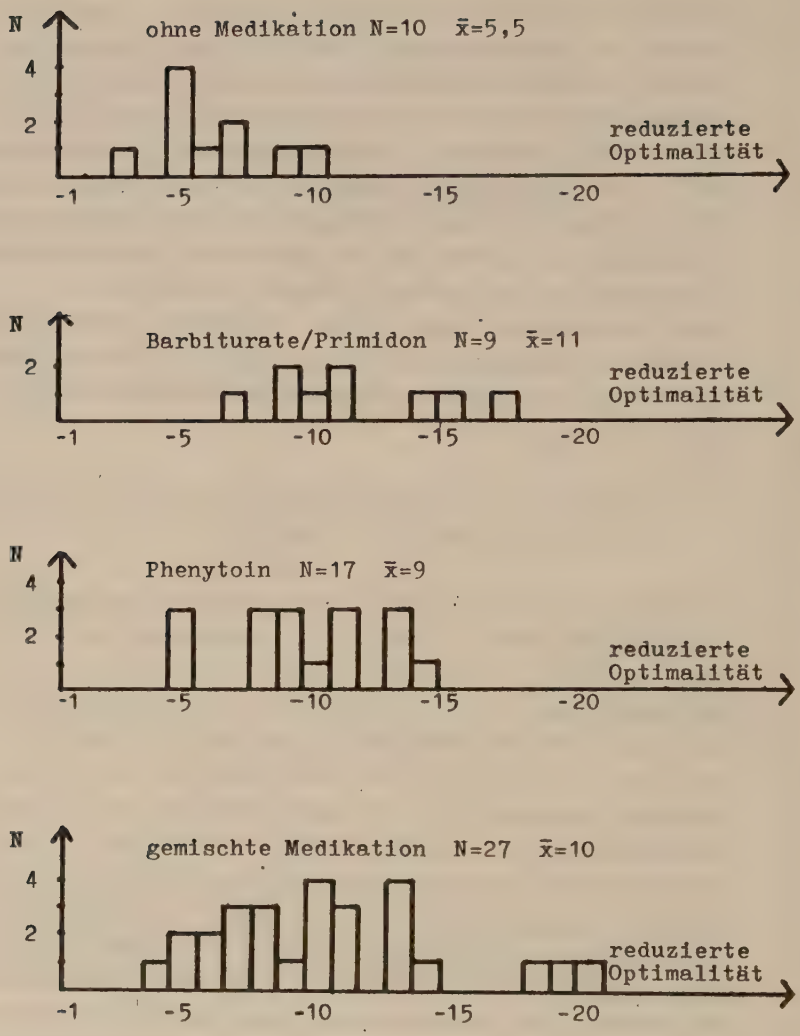


Abb. 5

Verteilung der reduzierten Optimalität bei 63 Kindern epileptischer Mütter, aufgeschlüsselt nach der Medikation der Mütter im ersten Trimenon der Schwangerschaft.

Gruppe ohne Antikonvulsiva der Gruppe mit Antikonvulsiva gegenübergestellt, zeigt sich in der Gruppe mit Antikonvulsiva eine signifikant reduzierte Optimalität ($p<0,001$) (Abb. 6 oben). In einem Profilvergleich wurden die Mittelwerte der reduzierenden Faktoren, die in den einzelnen Anamnesegruppen A bis E erzielt wurden, miteinander verglichen (Abb. 6 unten). Die Schwangerschaftsanamnese (B) der Medikamentengruppe zeigt im Vergleich zur Schwangerschaftsanamnese der Gruppe der nicht behandelten Mütter eine signifikant reduzierte Optimalität ($p<0,001$). In den übrigen Anamnesekomplexen konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden.

3.3 Verteilung der reduzierten Optimalität im Hinblick auf die Ätiologie der Epilepsie der Mutter und das Auftreten von Krampfanfällen in der Schwangerschaft

Um eine möglichst hohe Anzahl von Parametern konstant zu halten, wurden in diesem und in den folgenden Untersuchungspunkten nur Kinder von Müttern der Medikamentengruppe einbezogen.
36 Mütter hatten eine genuine, 17 eine symptomatische Epilepsie. Die Anwendung des U-Tests ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Verteilungen der reduzierten Optimalitäten der beiden Ätiologiegruppen.
42 Mütter der Medikamentengruppe hatten Anfälle in der Schwangerschaft, 11 Mütter hatten keine. Eine Unterteilung in verschiedene Anfallsformen erwies sich als nicht praktikabel, da viele Patientinnen eine Kombination verschiedener Anfallsformen boten, sodaß bei der Auswertung zu viele Untergruppen entstanden wären. Der U-Test ergab für die Gruppe mit Anfällen eine signifikant reduzierte Optimalität ($p<0,001$) im Vergleich zur Gruppe ohne Anfälle (Abb. 7 oben). Ein Profilvergleich der einzelnen Anamnesegruppen zeigte eine signifikant reduzierte Op-

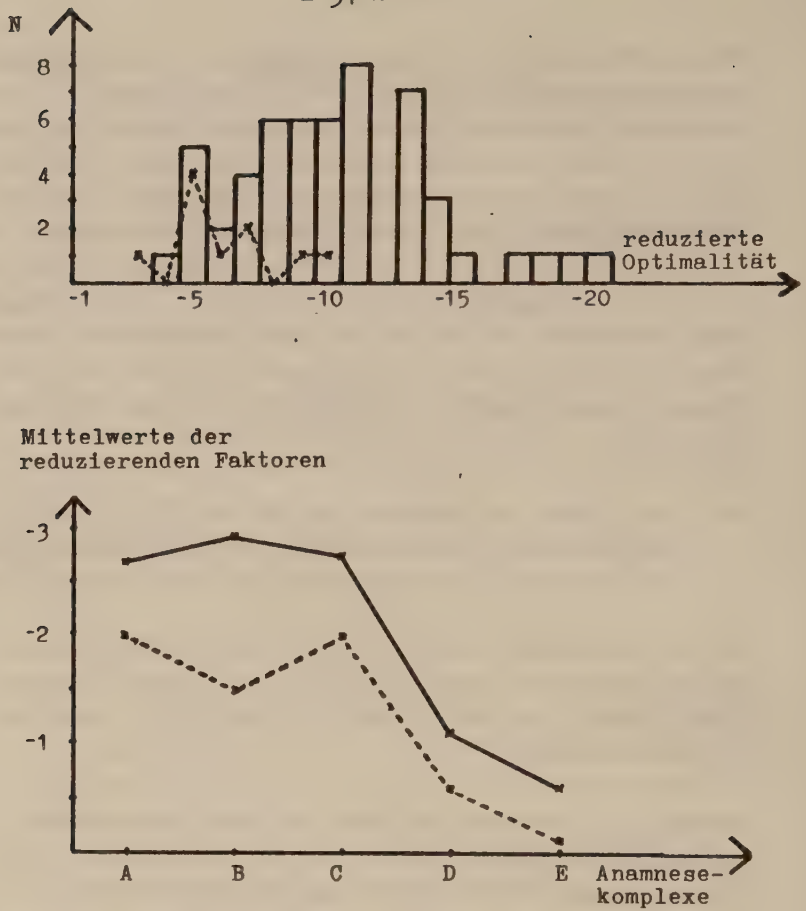


Abb. 6

oben: Verteilung der reduzierten Optimalität bei Kindern epileptischer Mütter. Säulen: Mütter unter Antikonvulsiva in der Schwangerschaft ($\bar{x}$=10). Gestrichelte Kurve: Mütter ohne Medikation in der Schwangerschaft ($\bar{x}$=5,5).

unten: obige Abb. aufgeschlüsselt nach den Mittelwerten der reduzierenden Faktoren, die in den einzelnen Anamnesekomplexen erreicht wurden (Kinder von Müttern ohne Medikamente gestrichelte Kurve).

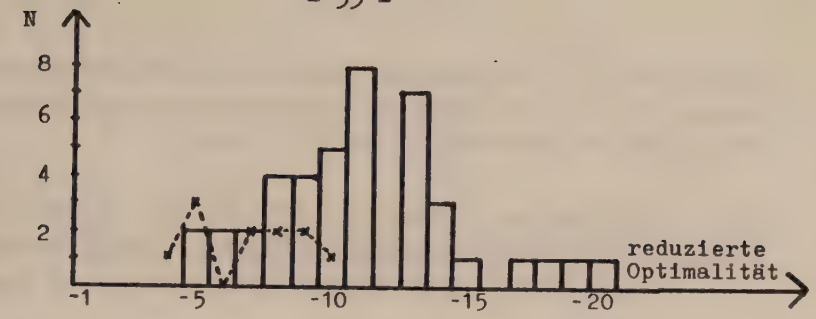


Abb. 7

oben: Verteilung der reduzierten Optimalität bei Kindern epileptischer Mütter. Säulen: Kinder von Müttern mit Anfällen ($\bar{x}$=11). Gestrichelte Kurve: Kinder von Müttern ohne Anfälle ($\bar{x}$=7).

unten: obige Abb. aufgeschlüsselt nach den Mittelwerten der reduzierenden Faktoren, die in den einzelnen Anamnesekomplexen erreicht wurden (Kinder von Müttern ohne Anfälle gestrichelte Kurve).

timalität in der Schwangerschaftsanamnese der Anfallsgruppe ($p<0,01$) im Vergleich zur Schwangerschaftsanamnese der Gruppe ohne Anfälle (Abb. 7 unten).

3.4 Verteilung der reduzierten Optimalität im Hinblick auf geistig-neurologische Störungen, Fehlbildungen und die Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie der Kinder

10 Kinder der Medikamentengruppe zeigten grobe neurologische Störungen oder waren geistig retardiert. Eine Überprüfung der Verteilungskurven der reduzierten Optimalitäten der geschädigten und der nicht geschädigten Kinder mit dem U-Test zeigte eine signifikant reduzierte Optimalität ($p<0,01$) bei den geschädigten Kindern (Abb. 8). Ein Profilvergleich ergab keine Hinweise in Bezug auf eine signifikant höhere Belastung in einer einzelnen Anamnesegruppe.
9 Kinder der Medikamentengruppe hatten Fehlbildungen. Der U-Test ergab eine signifikant reduzierte Optimalität bei den Kindern mit Fehlbildungen im Vergleich zu den Kindern ohne Fehlbildungen ($p<0,05$) (Abb. 9). Die Anwendung des Profilvergleichs zeigte keine signifikante Reduktion der Optimalität in einer einzelnen Anamnesegruppe.
4 Kinder aus der Medikamentengruppe zeigten eine HB-E. Eine signifikante Reduktion der Optimalität der Kinder mit HB-E gegenüber Kindern ohne HB-E konnte (wohl wegen der zu geringen Fallzahl) nicht nachgewiesen werden.

3.5 Einzelne reduzierende Faktoren, die eine signifikante Reduktion der Gesamtoptimalität nach sich ziehen

Für einige häufiger aufgetretenen reduzierenden Faktoren

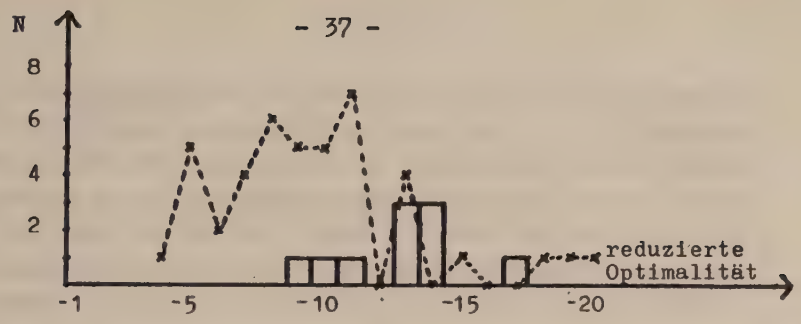


Abb. 8
Verteilung der reduzierten Optimalität bei Kindern epileptischer Mütter. Säulen: Kinder mit neurologischen Störungen oder geistiger Retardierung ($\bar{x}$=13). Gestrichelt: Kinder ohne neurologische Störungen oder geistige Retardierung ($\bar{x}$=9).

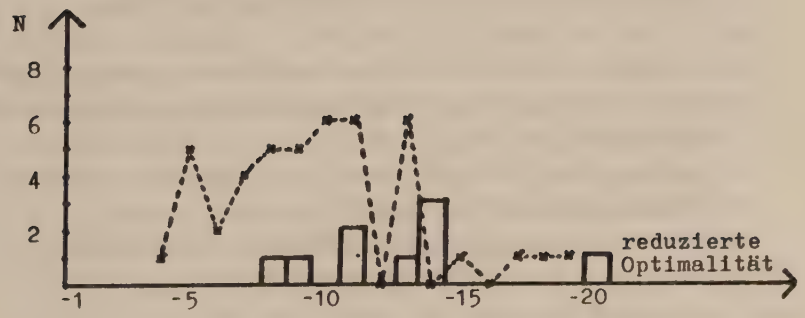


Abb. 9
Verteilung der reduzierten Optimalität bei Kindern epileptischer Mütter. Säulen: Kinder mit Fehlbildungen ($\bar{x}$=13). Gestrichelt: Kinder ohne Fehlbildungen ($\bar{x}$=9,5).

in der mütterlichen und der Schwangerschaftsanamnese wurde überprüft, ob sie zu einer signifikanten Reduzierung der Gesamtoptimalität führen. Die Kinder aus dem Medikamentenkollektiv, die einen dieser Faktoren in der Anamnese aufwiesen, wurden mit dem U-Test jeweils dem Rest des Medikamentenkollektivs gegenübergestellt. Bei folgenden Faktoren zeigte sich, daß sie eine signifikante Reduktion der Gesamtoptimalität nach sich ziehen:

a) Schlechte soziale Stellung.
   Es ist schwierig, eine schlechte soziale Stellung oder schlechte soziale Bedingungen objektiv zu definieren. Eine Zuordnung zu diesem Punkt erfolgte in dieser Arbeit dann, wenn die finanzielle Situation als sehr mangelhaft anzusehen war (z.B. alleinstehende Mutter ohne Beruf in schlechten Wohnverhältnissen) oder wenn bei mangelhafter finanzieller Situation die Familie z.B. durch eine Debilität der Mutter eine zusätzliche soziale Beeinträchtigung erfuhr. Dies war bei 5 Familien mit insgesamt 8 Kindern der Fall.

b) Mütterliches Alter bei Erstgebärender unter 18 oder über 30 Jahre, bei Mehrgebärender unter 20 oder über 30 Jahre ($p<0,01$).
c) Früh-, Tot-, Fehlgeburten in der Anamnese ($p<0,01$).
d) Gestose der Mutter ($p<0,05$).
e) Blutungen, drohende Fehlgeburt, Tokolyse ($p<0,01$).
f) Krampfanfälle in der Schwangerschaft ($p<0,001$) (siehe 3.3).

VI DISKUSSION

1 Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie

1.1 Zur Subjektivität der gemachten Beobachtungen

Einer der Einwände von Shapiro et al. (69) gegen das von Hanson et al. (23,24) beschriebene "Fetale Hydantoin-Syndrom" (=HB-E) war, daß die Diagnose dieser Embryopathie auf subjektiven Beobachtungen beruhe. Shapiro et al. (68) waren aufgrund desselben Datenmaterials, das auch Hanson et al. (24) benutzten, zu anderen Ergebnissen gekommen. Hanson et al. achteten in einer retrospektiven Studie an 104 Kindern antikonvulsiv behandelter epileptischer Mütter auf die von ihnen beschriebenen Merkmale der HB-E. Sie ermittelten dadurch in einem Datenmaterial, das schon Jahre vor der Beschreibung der HB-Embryopathie von anderen Beobachtern erstellt worden war, die HB-E in einer Häufigkeit von ca. 11%. Shapiro et al. (68,69) bearbeiteten dasselbe Datenmaterial, achteten jedoch nicht auf spezifische Anomalien der HB-E. Sie fanden bei Kindern epileptischer Mütter eine Rate wahrscheinlich unspezifischer Einzelfehlbildungen von 10,5% gegenüber einer Rate von 6,4% bei Kindern nicht epileptischer Mütter. Shapiro et al. stellten die Fehlbildungsrate von 11,8% bei Kindern phenytoinbehandelter Mütter der Fehlbildungsrate von 11,3% bei Kindern nicht phenytoinbehandelter Mütter gegenüber. Sie kamen zu dem Schluß, Antikonvulsiva seien nicht teratogen und schuldigten die Epilepsie als solche als Ursache für die erhöhte Fehlbildungsrate bei Kindern epileptischer Mütter an. Hierzu ist folgendes anzumerken:

1) Shapiro et al. haben keine Untersuchung durchgeführt, in der sie Kinder epileptischer Mütter per-

sönlich untersuchten. Bei der Auswertung ihres Datenmaterials haben sie nicht auf die spezifischen Merkmale der HB-E geachtet (68,69).

2) Der von Shapiro et al. angewandte Vergleich erscheint nicht sinnvoll (siehe auch (78)), da bei der Gegenüberstellung von phenytoinbehandelten zu nicht phenytoinbehandelten Epileptikerinnen in die letztere Gruppe auch barbituratbehandelte Mütter einbezogen worden sind. Ebenso wurden sehr wahrscheinlich auch phenytoinbehandelte Mütter zu den nicht barbituratbehandelten gezählt. Wenn auf diese Weise jedoch zwei Medikamente, die nach unserer Auffassung ähnliche teratogene Wirkungen haben, einander im Vergleich gegenübergestellt werden, so wird dadurch dieser teratogene Effekt nicht aufgedeckt, sondern verdeckt.

Folgende Gründe sprechen dafür, daß die Diagnose HB-E nicht nur aufgrund des subjektiven Eindrucks einzelner Beobachter gestellt wird:

1) Zahlreiche Autoren außer Hanson et al. haben die HB-E bis heute beschrieben (6,7,8,9,11,15,22,56,58, 64,66,67,70,77,79). Die Ähnlichkeit der veröffentlichten Beschreibungen und Photographien ist so überzeugend, daß die von Hanson et al. dargestellten Kinder nicht als Einzelfälle angesehen werden können.

2) Béthénod und Fréderich legten anderen Beobachtern Photographien von Kindern mit HB-E vor, diese kamen zu einer ähnlichen Einschätzung des Schweregrades der Dysmorphien wie Béthénod und Fréderich selbst (6).

3) Majewski et al. (38) stellten bei 4 schwerer geschädigten Kindern mit ausgeprägter akrofazialer Dysmorphie die Verdachtsdiagnose HB-E, bevor sie die mütterliche Anamnese kannten (diese Kinder sind in dieser Studie nicht enthalten).

4) In unserer Untersuchungsreihe wurden alle Kinder mit HB-E von Prof. Majewski gesehen. Waren die kraniofazialen Dysmorphien von geringerer Ausprägung oder wichen sie von den Beschreibungen anderer Autoren ab, wurde die Diagnose HB-E nicht gestellt und diese Kinder lediglich als auffällig eingestuft.

1.2 Ausprägungsgrad der Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie im Vergleich zu den Ergebnissen aus der Literatur

In Tab. 9 wurden die Häufigkeiten der Hauptsymptome der HB-E von 21 Kindern aus der Literatur und unseren 6 Kindern mit HB-E zusammengestellt. Aus der Literatur wurden nur solche Fälle von HB-E aufgenommen, von denen eine detaillierte Symptombeschreibung vorlag. Tab. 10 zeigt die Aufschlüsselung der Symptomhäufigkeiten nach den einzelnen Autoren. Bei einigen Punkten ergaben sich Vergleichsschwierigkeiten. Die Bestimmung der Mikrozephalie erfolgte bei einigen Autoren nicht in Relation zum Längenalter, sondern in Relation zum chronologischen Alter, wodurch kleinwüchsige Kinder zu schnell mit der Diagnose Mikrozephalie belegt werden. Soweit die einzelnen Meßwerte angegeben waren, wurden die Kopfumfänge daher gegebenenfalls auf das Längenalter korrigiert. Ebenso konnte aus der Literatur nicht ersehen werden, welche Kriterien die einzelnen Autoren bei der Feststellung eines Hypertelorismus angelegt haben. Nur ein Autor (66) hat die Abstände der inneren Canthi angegeben, die jedoch nach den Normwerten von Feingold und Bossert (18) einem Hypertelorismus nicht entsprechen.
Aufgrund der Symptomenübersicht von 27 Kindern mit HB-E (Tab. 9) läßt sich die HB-E wie folgt charakterisieren:
1) Kraniofaziale Dysmorphie: Typische Fazies mit Epikanthus, Hypertelorismus, eingesunkener breiter Nasenwurzel, verkürztem Nasenrücken, nach vorn gerichteten

Tab. 9

Häufigkeiten der Hauptsymptome der Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie

Symptome	Literatur n=21	eigene Fälle n=6	Gesamt n=27
pränataler Minderwuchs	7/19 37%	1/6 17%	8/25 32%
postnataler Minderwuchs	15/20 75%	0/6 0%	15/26 58%
Mikrozephalie	11/16 69%	2/6 33%	13/22 59%
Autor korrigiert	2/12 17%	2/6 33%	4/18 22%
statomot.od. geist.Entwicklungsverzög.			
schwer	12/19 63%	1/6 17%	13/25 52%
leicht	4/19 21%	4/6 67%	8/25 32%
verbreiterte Nasenwurzel	19/21 90%	5/6 83%	24/27 89%
Hyperteloismus	14/21 67%	1/6 17%	15/27 56%
Epikanthus	10/21 48%	3/6 50%	13/27 48%
Ptosis	6/21 29%	0/6 0%	6/27 22%
Strabismus	5/21 24%	0/6 0%	5/27 19%
volle,wulstige Lippen	6/21 29%	3/6 50%	9/27 33%
Nagel-u./o.Phalangenhypoplasien	20/21 95%	2/6 33%	22/27 81%
Hernien	6/21 29%	1/6 17%	7/27 26%
Herzfehler	4/21 19%	0/6 0%	4/27 15%
Lippen-u./o. Gaumenspalte	4/21 19%	0/6 0%	4/27 15%
Genitalanomalien	2/21 10%	0/6 0%	2/27 7%

Tab. 10

Die wichtigsten Symptome der Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie aus der Literatur, aufgeschlüsselt nach Autoren

Autoren	(23)	(24)	(67)	(58)	(9)	(15)	(66)	(64)	Summe	%
pränat.Minderwuchs	2/4	2/3	1/2	0/2	0/3	0/1	1/2	1/2	7/19	37%
postnat.Minderwuchs	5/5	4/4	2/2	1/2	0/3	0/1	2/2	1/1	15/20	75%
Mikrozephalie (Autor)	4/5	4/4	0/2	1/2	?	0/1	2/2	?	11/16	69%
" (korrigiert)	2/5	?	0/2	0/2	?	0/1	0/2	?	2/12	17%
Entwicklungs-(schwer)	4/5	2/3	0/2	1/2	3/3	0/1	2/2	0/1	12/19	63%
verzögerung (leicht)	0/5	1/3	1/2	0/2	0/3	1/1	0/2	1/1	4/19	21%
verbreiterte Nasenwurzel	5/5	3/4	2/2	2/2	3/3	0/1	2/2	2/2	19/21	90%
Hypertelorismus	5/5	2/4	2/2	1/2	3/3	1/1	0/2	0/2	14/21	67%
Epikanthus	2/5	3/4	2/2	0/2	0/3	1/1	1/2	1/2	10/21	48%
Ptosis	2/5	1/4	1/2	1/2	0/3	0/1	1/2	0/2	6/21	29%
Strabismus	2/5	2/4	0/2	0/2	0/3	0/1	1/2	0/2	5/21	24%
volle, wulstige Lippen	3/5	0/4	2/2	0/2	0/3	1/1	0/2	0/2	6/21	29%
Nagel-u./o. Phalangenhypoplasien	5/5	4/4	1/2	2/2	3/3	1/1	2/2	2/2	20/21	95%
Hernien	1/5	1/4	0/2	1/2	0/3	0/1	2/2	1/2	6/21	29%
Herzfehler	0/5	1/4	0/2	0/2	0/3	0/1	1/2	2/2	4/21	19%
Lippen-u./o.Gaumensp.	1/5	1/4	1/2	0/2	1/3	0/1	0/2	0/2	4/21	19%
Genitalanomalien	0/5	0/4	0/2	2/2	0/3	0/1	0/2	0/2	2/21	10%

Narinen, prominenten, wulstigen Lippen. Wir betrachten diese Anomalien als Leitsymptom der HB-E. Bei Kindern, welche diese typischen Dysmorphien nicht in ausgeprägter Weise zeigten, stellten wir die Diagnose HB-E nicht. In der Literatur werden außerdem Ptosis in 29% (6/21) und Strabismus in 24% (5/21) der Fälle beschrieben. Mikrozephalie beobachteten wir bei 2/6 Kindern, Kopfumfang auf bzw. unter der 10. Perzentile in zusätzlichen 2 Fällen. Im Gesamtüberblick ergibt sich eine Häufigkeit der (auf das Längenalter bezogenen) Mikrozephalie von 22% (4/18).

2) Nagelhypoplasie: Diese beobachteten wir nur bei 2 Säuglingen. Da nach Smith (71) Endphalangen und Nägel in ihrem Wachstum aufholen können, stellten wir die Diagnose HB-E bei älteren Kindern auch dann, wenn nur die kraniofazialen Dysmorphien in typischer Weise ausgeprägt waren. Insgesamt zeigt sich eine Häufigkeit von Nagel- und/oder Phalangenhypoplasien von 81% (22/27).

3) Statomotorische oder geistige Entwicklungsverzögerung: Wir sahen 1 Kind mit einer schweren und 4 Kinder mit einer leichten Entwicklungsverzögerung. Aus der Literatur ergibt sich ein höherer Anteil von schwereren Entwicklungsverzögerungen (63%). Da 3 der von uns beobachteten 6 Kinder mit HB-E unter 4 Jahren alt waren und deshalb nicht psychologisch getestet werden konnten, ist die Häufigkeit und das Ausmaß einer möglichen geistigen Beeinträchtigung bei diesen Kindern noch nicht endgültig zu beurteilen.

4) Prä- und postnatales Wachstumsdefizit: Postnataler Minderwuchs war in unserer Studie bei 1 Kind mit HB-E ausgeprägt. Die Kinder aus der Literatur zeigten jedoch in 37% (7/19) der Fälle einen pränatalen und in 75% (15/20) einen postnatalen Minderwuchs.

5) Sonstige Fehlbildungen: 1 unserer 6 Patienten mit HB-E hatte eine Leistenhernie, gröbere Fehlbildungen traten nicht auf. Im Gesamtüberblick ergeben sich folgende Häufigkeiten von Fehlbildungen: Hernien 26% (7/27), Herzfehler 15% (4/27), Lippen- und/oder Gaumenspalte 15% (4/27), Genitalanomalien 7% (2/27). Auch in der Tübinger Universitätskinderklinik wurden 3 Kinder mit HB-E und schwereren Fehlbildungen stationär behandelt ((38), in dieser Studie nicht enthalten).

Als Leitsymptom der HB-E ist nach diesen Ergebnissen die typische kraniofaziale Dysmorphie anzusehen. Andere gröbere und kleinere Fehlbildungen sowie geistige Retardierung können in unterschiedlichem Ausprägungsgrad hinzutreten (siehe Tab. 9). In unserer Untersuchungsserie an 109 Kindern epileptischer Mütter fanden wir nur leichtere Manifestationen der HB-E, kein Kind war in seiner Lebensfähigkeit unmittelbar eingeschränkt.

Aus der Literatur ergibt sich jedoch ein höherer Anteil von gröberen Fehlbildungen und Entwicklungsverzögerungen. Dies könnte folgende Gründe haben: 1) Die Fälle aus der Literatur sind zumeist Kasuistiken, die Autoren wurden zum Teil auf die Kinder aufmerksam, weil diese wegen einer Fehlbildung oder einer sonstigen Auffälligkeit dem Pädiater vorgestellt wurden. Dadurch kann eine Auswahl schwerer Fälle zustandegekommen sein. 2) Es besteht die Möglichkeit, daß in unserer Untersuchungsreihe Mütter mit stärker betroffenen Kindern nicht erschienen sind, z.B. wegen Schuldgefühlen oder weil sie Auffälligkeiten bei ihrem Kind lieber nicht wahrhaben wollten.

1.3 Zur Häufigkeit der Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie

Hanson et al. (24) fanden die HB-E durch persönliche Untersuchung bei 4/35 Kindern (11,4%) hydantoinbehandelter

epileptischer Mütter, in einer weiteren Studie aufgrund von Aktenmaterial bei 11/104 Kindern (10,6%). Dieterich et al. (11) beobachteten bei 11/35 Kindern (31,4%) antikonvulsiv behandelter Mütter ein charakteristisches Muster kleinerer Fehlbildungen des Gesichtes und der Extremitäten. Möglicherweise wurde ein relativ großzügiger Beurteilungsmaßstab angewendet.
In unserer Untersuchung an 109 Kindern epileptischer Mütter lag die Häufigkeit der HB-E in der gesamten Medikamentengruppe bei 6,6% (siehe Abb.1). Betrachtet man alle Kinder von Müttern, die Phenytoin in Mono- oder Kombinationtherapie erhalten haben, so ergibt sich eine Häufigkeit von 9,4%. Diese Zahl stimmt etwa mit der von Hanson et al. (24) angegebenen Häufigkeit von 11% überein.

1.4 Zur Ätiologie der Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie

Als Ursachen der HB-E kommen in Frage:
a) Die Epilepsie als solche,
b) die Antikonvulsiva (zur Plazentagängigkeit der Antikonvulsiva siehe (27,40,44,48)),
c) ein Zusammenwirken beider Faktoren.
Folgende Überlegungen machen es wahrscheinlich, daß die HB-E nicht durch die Epilepsie als solche, sondern durch die Antikonvulsiva bedingt ist:
1) Es wurde bisher kein Kind mit einer HB-E beschrieben, dessen Mutter nicht medikamentös behandelt wurde.
2) Béthénod und Fréderich (6) fanden die HB-E auch bei 4 Kindern, deren Mütter in der Schwangerschaft Barbiturate eingenommen hatten, jedoch nicht an einer Epilepsie litten. Dies ist ein entscheidender Hinweis auf die Verursachung der HB-E durch Antikonvulsiva.
3) Dieterich et al. (12) sahen unter 27 Kindern antikonvulsiv behandelter epileptischer Väter kein Kind mit einer HB-E.

Kann die HB-E einer bestimmten Medikamentengruppe angelastet werden? In unserer Untersuchungsserie haben alle Mütter von Kindern mit einer HB-E Phenytoin in Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antikonvulsiva eingenommen. Wir beobachteten keine HB-E in der Barbiturat/Primidon-Gruppe. Unter Phenytoin-Monotherapie trat sie in 7,1% auf, bei Kombination von Phenytoin mit Barbituraten oder Primidon dagegen in 17,6%. Die stärkste Potenz in Bezug auf die Verursachung der Embryopathie ist demnach dem Phenytoin zuzuschreiben. Es hat den Anschein, daß Barbiturate die teratogene Potenz des Phenytoins verstärken können (siehe auch (17)). Die Rolle anderer Antikonvulsiva konnte nicht beleuchtet werden, da die Fallzahlen zu gering waren.
Da diese Embryopathie bisher sowohl unter Phenytoin- als auch Barbiturat-Monotherapie beobachtet wurde, nennen wir sie Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie. Weil wahrscheinlich weniger als 10% der Nachkommen spezifisch geschädigt sind, scheint die teratogene Potenz der Hydantoine und Barbiturate beim Menschen jedoch nicht sehr groß zu sein.

1.5 Zur Pathogenese der akrofazialen Dysmorphie

Die Pathogenese der durch Antikonvulsiva bedingten akrofazialen Dysmorphie ist unbekannt. Es können daher nur einige Hypothesen erörtert werden. Zu diskutieren wären Wirkungen über teratogene und mutagene Mechanismen.
Mutagener Mechanismus: In unserer Serie schwankte die Dauer der Medikamenteneinnahme der Mütter von Kindern mit HB-E zwischen 1 und 24 Jahren (siehe Tab. 11). Relativ kurze Einnahmezeiten von 1 bzw. 3 Jahren bei 2 dieser Mütter sprechen eher gegen einen mutagenen Mechanismus. Herha und Obe (25) fanden jedoch bei Chromosomenuntersuchungen erwachsener antikonvulsiv behandelter Epileptiker eine erhöhte Austauschrate gegenüber einer Kon-

trollgruppe gesunder Probanden.
Teratogener Mechanismus: Von einer Mutter lagen Phenytoinspiegel vom 2., 6. und 9. Schwangerschaftsmonat vor, die alle unter dem therapeutischen Bereich lagen. Von einer weiteren Mutter lagen ein Phenytoin- und ein Phenobarbitalspiegel vom 6. Tag nach der Entbindung vor, die sich beide im therapeutischen Bereich bewegten. Es scheinen demnach überhöhte Medikamentenspiegel zur Entstehung der akrofazialen Dysmorphie nicht notwendig zu sein.
Einige in der Literatur vorgeschlagene Mechanismen sollen erwähnt werden:

a) Ein durch Antikonvulsiva induzierter Folsäuremangel (6,47).
b) Hemmung der Kollagensynthese und -reifung durch Beeinträchtigung der Aktivität eines Kollagen synthetisierenden Enzyms (39).
c) Hemmung des mitochondrialen Energiesystems (37).
d) Zu Ossifikations- und Mineralisationsstörungen führender gestörter Vitamin D- und Kalzium-Stoffwechsel (6, 19,20,53). Einen Hinweis auf diesen Mechanismus geben auch die Verdickung des Schädelknochens unter Phenytoinbehandlung (31) und die Vergröberung des Gesichts bei Patienten, die unter hohen Dosen von Antikonvulsiva standen (34).
Träfe dieser Mechanismus zu, so wäre es auch möglich, daß die dadurch bedingten Schädel- und Skelettveränderungen über das Stadium der Organogenese hinaus entstehen könnten, da die Modellierung des Gesichtsskeletts einen kontinuierlichen Vorgang darstellt (6). Da in der auf Schädigungen am sensibelsten reagierenden Embryonalperiode wohl die gravierendsten Veränderungen gesetzt werden, und einer einheitlichen Nomenklatur wegen wurde in dieser Arbeit der Begriff HB-Embryopathie beibehalten.

e) In keinem Fall ist jedoch eine genetische bzw. pharmakogenetische Prädisposition auszuschließen, da z.B. große interindividuelle Schwankungen in der Metabolisierung des Phenytoins bekannt sind (27) und möglicherweise auch Metaboliten der Antikonvulsiva teratogene Wirkungen entfalten können.

Tab. 11

Daten der Mütter von Kindern mit HB-Embryopathie

Mutter von	Alter (J.)	tägliche Medikation in SS	Medik. seit	Anfalls-art	Epilepsie seit	Ätiologie der Epil.	Anfälle in SS
Mark S.	16	DPH 200 mg	1 J.	astat.	1 J.	genuin	-
Johanna H.	17	DPH I 50 mg II 100 mg III 200 mg IX 300 mg I+II Haschisch	3 J.	Grand mal	3 J.	genuin	1 IX
Tamara G.	22	DPH 200 mg Barbex.300 mg Phenob.100 mg	17 J.	Jackson	20 J.	Geb.-Trauma	15 IX
Sascha P.	29	DPH 300 mg Barbex.300 mg	24 J.	Jackson	27 J.	Geb.-Trauma	4 I-III 2 IV-VI
Martina M.	19	DPH I-V 100 mg VI-IX 200 mg Prim. 500 mg Phenob.100 mg	?	Grand mal	16 J.	Astro-zytom-Op.	16
Rene C.	21	DPH 100 mg Prim. 1000 mg Mesux.300 mg	?	Grand mal	9 J.	frühkindl. Hirnsch.	1 VI

Prim.=Primidon, Barbex.=Barbexaclon, Phenob.=Phenobarbital, Mesux.=Mesuximid
römische Zahlen = Schwangerschaftsmonate

2 Psychologische Untersuchungsergebnisse

2.1 Zum Vergleich mit den Normwerten und den Angaben aus der Literatur

In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben über den geistigen und motorischen Entwicklungsstand von Kindern epileptischer Mütter (siehe Kap. III-2).
Hanson et al. (24) fanden bei 83 Kindern von hauptsächlich mit Hydantoinen behandelten epileptischen Müttern einen mittleren IQ von 91,7 gegenüber 96,8 Punkten bei einer Kontrollgruppe.
Die von uns in den durchgeführten Tests erhaltenen Mittelwerte und Streuungen liegen im Normbereich. Diese Ergebnisse waren für uns überraschend, da Kinder epileptischer Mütter eine signifikant reduzierte Optimalität obstetrischer und postnataler Faktoren aufwiesen (siehe Kap. V-3 und VI-3) und daher als Risikokinder anzusehen sind.
Folgende Erklärungen sind denkbar:

a) Es wäre möglich, daß vor allem jene Eltern ihre Kinder zur Untersuchung brachten, die sich in besonders intensiver Weise um die Entwicklung ihrer Kinder kümmerten und diese Kinder daher auch eine besondere Förderung in ihrer Entwicklung erfahren haben.

b) Annegers et al. (2) berichteten, daß 3/6 Kindern, die ursprünglich als geschädigt eingestuft worden waren, am Ende des Beobachtungszeitraumes von 5 Jahren nicht mehr als retardiert anzusehen waren. Benninger et al. (5) stellten durch EEG-Untersuchungen eine bioelektrische Reifungsverzögerung bei neurologisch unauffälligen Kindern epileptischer Mütter fest. Es ist daher möglich, daß bei Kindern epileptischer Mütter in den ersten Lebensjahren ein Entwicklungsrückstand besteht, der jedoch in den folgenden Jahren bis zu einem gewissen Grade aufgeholt werden kann und daher in unserer Studie nicht mehr nachweisbar war, da wir nur Kinder ab 4 Jahren und älter psychologisch testeten.

Insgesamt sind die bisher auf diesem Gebiet ermittelten Ergebnisse widersprüchlich und es bedarf prospektiver Untersuchungen an größeren Kollektiven.

2.2 Zur Rolle der Anfälle und der Medikation

Ein Vergleich der Kinder von Müttern mit keinem oder einem Antikonvulsivum gegenüber Kindern von Müttern mit zwei oder mehr Antikonvulsiva in der Schwangerschaft ergibt für die letztere Gruppe einen signifikant niedrigeren IQ und eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Hirnschädigung ($p<0,05$) (siehe Tab. 6). Ebenso zeigt die Gegenüberstellung von Kindern von Müttern mit Anfällen zu Kindern von Müttern ohne Anfälle in der Schwangerschaft für die Kinder aus der Anfallsgruppe einen in der Tendenz niedrigeren IQ und eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Hirnschädigung ($p<0,05$).
Raff (62) konnte zeigen, daß Mütter mit Anfällen in der Schwangerschaft signifikant häufiger Kinder mit schwereren geistig-neurologischen Störungen zur Welt brachten als Mütter ohne Anfälle. Auch waren geistig-neurologische Störungen in der Medikamentengruppe in der Tendenz häufiger als in der Gruppe ohne Medikamente.
Es können also sowohl die Medikation der Mutter als auch Krampfanfälle in der Schwangerschaft einen schädigenden Einfluß auf das Zentralnervensystem der Kinder haben.

Teramo et al. (76) beobachteten, daß ein Grand mal-Anfall der Mutter zu einer transitorischen fetalen Asphyxie führen kann. Ein möglicher Schädigungsmechanismus könnte daher das verminderte Sauerstoffangebot während eines großen Anfalles sein.

3 Obstetrische und postnatale Faktoren

3.1 Zur Reduktion der Optimalität des Gesamtkollektivs

Die in Kap. V-3 ausgeführten Ergebnisse zeigen die signifikant reduzierte Optimalität von Kindern epileptischer Mütter. 75% der Kinder epileptischer Mütter liegen auf bzw. jenseits der 75. Perzentile des Kontrollkollektivs. Dies bedeutet ein erhöhtes Risiko für eine gestörte Entwicklung dieser Kinder. Besonders belastet sind die mütterliche, die Schwangerschafts- und die postnatale Anamnese. Für Geburtshelfer und Neurologen stellt sich daher die Aufgabe, Anfallspatientinnen in der Schwangerschaft besonders intensiv zu betreuen, um auftretende Komplikationen frühzeitig zu erkennen und abzuwenden. Der Kinderarzt sollte Kinder epileptischer Mütter auch nach der besonders gefährdeten Postnatalzeit engmaschig überwachen, um Anzeichen einer Entwicklungsstörung möglichst frühzeitig zu erfassen.
Als Ursache der signifikant reduzierten Optimalität der Kinder epileptischer Mütter kommt eine Vielzahl von Faktoren in Betracht, die mit der Epilepsie der Mutter in Zusammenhang stehen, z.B. eine schlechtere soziale Stellung epileptischer Mütter (im Vergleich zum Bevölkerungsdurchschnitt in Baden-Württemberg im Jahre 1970 gehörten die Erwerbstätigen der Familien unseres untersuchten Gesamtkollektivs weniger qualifizierten Berufsgruppen an: 8,1 % Selbstständige zu 17,4 % Selbstständigen im Bevölkerungsdurchschnitt, 8,1 % Beamte zu 8,1 %, 22,5 % Angestellte zu 28,0 %, 61,3 % Arbeiter zu 46,5 %, siehe (62) und 49)), Auswirkungen der Epilepsie, die einen schädigenden Einfluß auf die Schwangerschaft haben (z.B. Anfälle), ungünstige Wirkungen der antikonvulsiven Medikation auf das Kind im Mutterleib.

3.2 Zu Medikamenten und Krampfanfällen in der Schwangerschaft

Die Mütter der Medikamentengruppe hatten trotz antikonvulsiver Medikation etwas häufiger Anfälle (79%) als die unbehandelten Mütter (70%). Folgende Erklärungsmöglichkeiten für die erhöhte Gefährdung der Kinder aus der Medikamentengruppe bieten sich an: a) Die etwas erhöhte Anzahl der Mütter mit Anfällen in der Medikamentengruppe, b) schädliche Wirkungen der antikonvulsiven Medikation auf die Schwangerschaft, c) eine "aktivere" Form der Epilepsie der Mütter aus der Medikamentengruppe (trotz Medikation nicht weniger Anfälle als die unbehandelten Mütter), die zu einer stärkeren Gefährdung des sich entwickelnden Kindes führen könnte, Pathogenese noch unklar.
Kinder von Müttern mit Anfällen in der Schwangerschaft weisen eine signifikant reduzierte Optimalität auf im Vergleich zu Kindern von Müttern ohne Anfälle in der Schwangerschaft. Eine besondere Gefährdung liegt dabei in der Schwangerschaftsanamnese. Raff (62) konnte außerdem zeigen, daß Mütter mit Anfällen in der Schwangerschaft signifikant häufiger Kinder mit neurologischen Störungen und/oder geistiger Retardierung zur Welt brachten. Anfälle können daher angeschuldigt werden, unmittelbar oder mittelbar an derartigen Störungen beteiligt zu sein.

3.3 Zu geistig-neurologischen Störungen, Fehlbildungen und zur Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie

Kinder mit geistig-neurologischen Störungen bzw. Fehlbildungen weisen im Vergleich zu den nicht geschädigten bzw. nicht fehlgebildeten Kindern eine signifikante Reduktion der Optimalität auf. Bei der HB-E waren für den Nachweis einer signifikant reduzierten Optimalität die

Fallzahlen zu gering. Alle Kinder mit geistig-neurologischen Störungen lagen jenseits der 75., 66,6 % jenseits der 97. Perzentile des Kontrollkollektivs. Alle Kinder mit Fehlbildungen lagen jenseits der 75., 55,5 % jenseits der 97. Perzentile des Kontrollkollektivs. Diese Zahlen zeigen erneut, daß das Optimalitätsprinzip nach Prechtl eine geeignete Methode zur frühzeitigen Erfassung von Risikokindern darstellt.

3.4 Zu Einzelfaktoren, die zu einer signifikanten Reduktion der Gesamtoptimalität führen

Für die Punkte a) schlechte soziale Stellung, b) mütterliches Alter nicht optimal, c) Früh-, Tot-, Fehlgeburten in der Anamnese, d) Gestose der Mutter, e) Blutungen, drohende Fehlgeburt, Tokolyse, f) Krampfanfälle in der Schwangerschaft konnte in Kap. V-3,5 gezeigt werden, daß sie zur Kumulierung weiterer reduzierender Faktoren führen. Die Ergebnisse von Dopfer (13) und Dopfer-Feller (14) konnten damit bestätigt werden und die Punkte schlechte soziale Stellung und Krampfanfälle in der Schwangerschaft als weitere zur Kumulation führende Faktoren hinzugefügt werden.

4 Konsequenzen für die Anfallsbehandlung in der Schwangerschaft

In den vorangegangenen Diskussionspunkten haben sich vor allem zwei Faktoren als schädigend dargestellt: Krampfanfälle und Antikonvulsiva in der Schwangerschaft. Beide Faktoren müssen daher bei der Behandlung einer schwangeren Anfallspatientin sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.
Kinder von Müttern mit Anfällen weisen eine signifikant reduzierte Optimalität obstetrischer und postnataler Faktoren auf (Kap. V-3) und zeigen häufiger geistig-neurologische Störungen und Fehlbildungen (Kap. V-2, (62)) als Kinder von Müttern ohne Anfälle in der Schwangerschaft.

Auf der anderen Seite können Antikonvulsiva, die Anfälle verhindern sollen, selbst Schäden setzen. Sie müssen bei der Entstehung der HB-E als Hauptfaktor angesehen werden (Kap. VI-1). Vor allem in Kombinationsbehandlung von Phenytoin und Barbituraten können sie außerdem zu einer Beeinträchtigung des intellektuellen Leistungsniveaus des Kindes führen (Kap. V-2).

Aus den genannten Überlegungen ließen sich folgende Vorschläge ableiten: Anfälle in der Schwangerschaft sollten im Interesse von Mutter und Kind verhindert werden. Schwangere Epileptikerinnen müssen daher darauf hingewiesen werden, anfallsprovozierende Faktoren wie unregelmäßige Lebensweise, Alkohol, Schlafentzug unbedingt zu vermeiden. Als antikonvulsive Einstellungsbehandlung ist eine Monotherapie wahrscheinlich günstiger als eine Kombinationstherapie, um die von uns vermutete Erhöhung der teratogenen Potenz des Phenytoins durch Barbiturate zu vermeiden. Regelmäßige Serumspiegelkontrollen sollten durchgeführt werden.

Es konnte gezeigt werden, daß in der Schwangerschaft die Serumkonzentrationen von Phenytoin und Barbituraten bei gleichbleibender oral aufgenommener Dosis abfallen (63). Von einer Reduzierung der Behandlungsdosis muß daher beim heutigen Kenntnisstand abgeraten werden. In unserer Untersuchungsreihe trat die HB-E am häufigsten bei der Kombination von Phenytoin mit Barbituraten oder Primidon auf, am zweithäufigsten unter Phenytoin-Monotherapie. Bisher ist nichts oder wenig über die teratogene Potenz von Succinimiden, Benzodiazepinen, Carbamazepin oder Valproinsäure beim Menschen bekannt. Carbamazepin, Phenobarbital, Primidon, Clonazepam und Ethosuximid erwiesen sich im Tierversuch gegenüber Phenytoin als weniger teratogen (75). Ob es günstig ist, vor einer geplanten Schwangerschaft auf diese Medikamente umzustellen, werden weitere Untersuchungen klären müssen. Auf keinen Fall sollte während der Schwangerschaft umgestellt werden, da dadurch Anfälle provoziert werden können.

Es soll an dieser Stelle auch die Frage aufgeworfen werden, ob es gerechtfertigt erscheint, einer Anfallspatientin bei der genetischen Beratung in bestimmten Fällen von einer Schwangerschaft abzuraten.
Kinder epileptischer Eltern haben ein Risiko von 4-8%, ebenfalls an einer Epilepsie zu erkranken (81). Daneben besteht das Risiko einer zweifach erhöhten Fehlbildungsrate (29) und einer HB-E von 7-11%. Außerdem ist mitzubedenken, ob eine Anfallspatientin mit ausgeprägten Persönlichkeitsveränderungen mit der Erziehung eines Kindes nicht überfordert würde. Nur in letzterem Fall sollte nach unserer Meinung aktiv von Kindern abgeraten werden. In jedem Fall sollten beide Eltern vor einer Schwangerschaft über die möglichen Risiken aufgeklärt werden.

Bei der Verordnung von Ovulationshemmern an antikonvulsiv eingestellte Epileptikerinnen ist zu beachten, daß Phenobarbital und Phenytoin neben weiteren Interferenzen auch den Metabolismus hormonaler Kontrazeptiva beschleunigen (21).

VII ZUSAMMENFASSUNG

Durch Untersuchung von 109 Kindern epileptischer Mütter konnte gezeigt werden, daß es eine spezifische Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie (HB-E) gibt. Die HB-E ist charakterisiert durch eine kraniofaziale Dysmorphie mit typischer Fazies (Epikanthus, Hypertelorismus, tief eingesunkene breite Nasenwurzel, verbreitertes Mittelgesicht und wulstige Lippen). In variablem Ausmaß können Nagelhypoplasien, Mikrozephalie, neurologische und geistige Schäden, prä- und postnatales Wachstumsdefizit und innere Fehlbildungen hinzutreten. In der Gruppe der unbehandelten Mütter mit Epilepsie (n=18) hatte kein Kind eine HB-E. In der Gruppe der antikonvulsiv behandelten Mütter mit Epilepsie (n=91) beobachteten wir die HB-E in einer Häufigkeit von 6,6%, in der Phenytoin-Monotherapiegruppe von 7,1%, bei der Kombination von Phenytoin mit Barbituraten oder Primidon von 17,6%. Die stärkste teratogene Potenz in Bezug auf die Verursachung der HB-E ist dem Phenytoin zuzuschreiben, die durch Kombination mit Barbituraten oder Primidon möglicherweise noch gesteigert wird. Die Häufigkeiten der wichtigsten Symptome der HB-E wurden anhand von 21 Kindern aus der Literatur und der 6 Kinder mit HB-E aus der eigenen Studie zusammengestellt.

51 Kinder wurden psychologisch untersucht. Die Mittelwerte und Streuungen der Gesamtgruppe in den durchgeführten Intelligenz-, Leistungs- und motorischen Entwicklungstests bewegten sich im Normbereich. Kinder von Müttern mit zwei oder mehr Antikonvulsiva in der Schwangerschaft zeigten gegenüber den Kindern von Müttern mit keinem oder einem Antikonvulsivum jedoch einen signifikant erniedrigten IQ. Kinder von Müttern mit Anfällen in der Schwangerschaft hatten einen in der Tendenz erniedrigten IQ gegenüber Kindern von Müttern ohne Anfälle.

Von 63 Kindern konnte das Optimalitätsschema nach Prechtl erstellt werden. Der Vergleich mit einem Kontrollkollektiv ergab eine signifikant reduzierte Optimalität obstetrischer und postnataler Bedingungen der Kinder epileptischer Mütter bei besonderer Belastung der mütterlichen, der Schwangerschafts- und postnatalen Anamnese. Innerhalb des Probandenkollektivs zeigte sich eine reduzierte Optimalität bei Kindern von Müttern mit Medikation gegenüber Kindern von Müttern ohne Medikation, bei Kindern von Müttern mit Anfällen in der Schwangerschaft gegenüber Kindern von Müttern ohne Anfälle, bei Kindern mit geistig-neurologischen Störungen gegenüber Kindern ohne geistig-neurologische Störungen und bei Kindern mit Fehlbildungen gegenüber Kindern ohne Fehlbildungen. Für einige die Optimalität reduzierende Faktoren konnte nachgewiesen werden, daß sie eine signifikante Reduzierung der Gesamtoptimalität nach sich ziehen.

Anfallspatientinnen müssen daher in der Schwangerschaft eine besonders intensive Betreuung erfahren, um auftretende Komplikationen möglichst frühzeitig zu erkennen und abzuwenden. Zur Vermeidung von Krampfanfällen und deren Folgen ist die Fortführung der antikonvulsiven Einstellungsbehandlung notwendig, wobei wahrscheinlich eine Monotherapie günstiger ist als eine Kombinationstherapie.

VIII LITERATURVERZEICHNIS

1) Aase, J.M. — Anticonvulsant drugs and congenital abnormalities. Am.J.Dis. Child. 127, 758 (1974)

2) Annegers, J.F., Elveback,L.R., Hauser,W.A., Kurland,L.T. — Do anticonvulsants have a teratogenic effect? Arch.Neurol. 31, 364-373 (1974)

3) Barr,M.Jr.,Poznanski, A.K., Schmickel,R.D. — Digital hypoplasia and anticonvulsants during gestation: A teratogenic syndrome? J.Pediatr.84, 254-256 (1974)

4) Barry,J.E., Danks, D.M. — Anticonvulsants and congenital abnormalities Lancet 1974 II, 48-49

5) Benninger,Chr., Lipinski,Chr., Matthis, P., Stolzis,L., Janz, D., Scheffner,D. — Die Entwicklung der Grundaktivität des EEG bei Kindern epileptischer Eltern und gesunder Kontrollen In: Doose,H. (Hrsg.): Aktuelle Neuropädiatrie, Stuttgart: Thieme 1977

6) Béthenod,M. et Frédérich,A. — Les enfants des antiépileptiques Pediatrie 30, 227-248 (1975)

7) Bjerkedal,T.,Bahna, S.L. — The course and outcome of pregnancy in women with epilepsy Acta Obstet.Gynec. Scand. 52, 245-248 (1973)

8) Blattner,W.A., Henson,D.E., Young,R.C., Fraumeni,J.F. — Malignant mesenchymoma and birth defects. Prenatal exposure to Phenytoin J.Amer.med.Ass. 238, 334-335 (1977)

9) Bustamente,S.A., Stumpff, L.C.
Fetal hydantoin syndrome in triplets
Am.J.Dis.Child. 132, 978-979 (1978)

10) Diehl, L.W. Herha, J.
Ein Beitrag zum Problem pränataler Schädigungen bei antiepileptischer Langzeitmedikation
Nervenarzt 48, 608-611 (1977)

11) Dieterich,E., Kühnel,A., Seyfeddinipur,N., Spranger,J.
Antiepileptica-Embryopathie
Mschr.Kinderheilk. 126, 286-287 (1978)

12) Dieterich,E., Lukas, A., Steveling,A., Spranger, J.
Art und Ausmaß von Fehlbildungen bzw. Fehlbildungsmustern bei Kindern antiepileptisch behandelter Väter und Mütter
Vortrg.Tgg.Liga Epilepsie, Kiel 18.-20.5.1979

13) Dopfer,R.
Häufigkeit und Verteilung von optimalen obstetrischen und postnatalen Faktoren bei Kindern aus dem Einzugsbereich von Tübingen
Med.Diss. Tübingen 1977

14) Dopfer-Feller,P.
Häufigkeit und Verteilung von optimalen obstetrischen und postnatalen Faktoren bei Kindern aus einem Kreiskrankenhaus
Med.Diss. Tübingen 1979

15) Elefant,E.
Das embryopathische Hydantoin-Syndrom
Klin.Pädiat. 190, 307-312 (1978)

16) Erickson,J.D. and Oakley,G.P. Seizure disorder in mothers of children with orofacial clefts: A case-control study J.Pediatr. 84, 244-246 (1974)

17) Fedrick,J. Epilepsy and pregnancy: A report from die Oxford record linkage study Br.Med.J. 1973 II, 442-448

18) Feingold,M. and Bossert,W.H. Normal values for selected physical parameters: An aid to syndrome delineation Birth Defects 10,1-15 (1974)

19) Fichsel,H. Nebenwirkungen der Antiepileptika bei Langzeitbehandlung diagnostik 10, 599-603 (1977)

20) Friis,B. and Sardemann,H. Neonatal hypocalcaemia after intrauterine exposure to anticonvulsant drugs Arch.Dis.Child. 52, 239-241 (1977)

21) Füllgraf,G., Palm,D.,Hrsg. Pharmakotherapie, Klinische Pharmakologie 3. Aufl. Stuttgart, New York: Fischer 1979

22) Goodman,R.M. Katznelson,M., Hertz,M., Katznelson,D., Rotem,Y. Congenital malformations in four siblings of a mother taking anticonvulsant drugs Am.J.Dis.Child. 130, 884-887 (1976)

23) Hanson,J.W. and Smith,D.W. The fetal hydantoin syndrome J.Pediatr. 87, 285-290 (1975)

24) Hanson,J.W., Myrianthopoulos N.C., Sedgwick Harvey,M.A.,Smith,D.W. Risks to the offspring of women treated with hydantoin anticonvulsants, with emphasis to the fetal hydantoin syndrome J.Pediatr. 89,662-668 (1976)

25) Herha,J., Obe,G. Chromosomal damage in epileptics on monotherapy with carbamazepine and diphenylhydantoin
Hum.Genet. 34, 255-263 (1976)

26) Hill,R.M., Verniaud, W.M., Horning,M.G., McCulley,L.B., Morgan,N.F. Infants exposed in utero to antiepileptic drugs
Am.J.Dis.Child. 127, 645-653 (1974)

27) Hvidberg,E.F. and Dam,M. Clinical pharmacokinetics of anticonvulsants
Clinical Pharmacokinetics I, 161-188 (1976)

28) Janz,D. Teratologische Wirkungen von Antiepileptika
Bibl.psychiat. 151, 86-98 (1975)

29) Janz,D. Haben Antiepileptika eine teratogene Wirkung bei Menschen?
Dtsch.med.Wschr. 103, 485-487 (1978)

30) Janz,D. und Fuchs,U. Sind antiepileptische Medikamente während der Schwangerschaft schädlich?
Dtsch.med.Wschr. 89, 241-243 (1964)

31) Kattan,K.R. Calvarial thickening after Dilantin medication
Am.J.Roentgenol.RadiumTher. Nucl.Med. 110, 102-105 (1970)

32) Kunze,D., Murken, J.D. Diagnostik von Längenalter und Gewichtsalter mit neuen Somatogrammen
Kinderarzt 5, 1077-1085 (1974)

33) Leiber,B. Embryopathisches Hydantoin-Syndrom
Mschr.Kinderheilk. 124, 634-637 (1976)

34) Lefebvre,E.B., Haining,R.G. and Labbé,R.F.
Coarse facies, calvarial thickening and hyperphosphatasia associated with long-term anticonvulsant therapie
N.Engl.J.Med. 286, 1301-1302 (1972)

35) Loughnan,P.M., Gold, H., Vance,J.C.
Phenytoin teratogenicity in man
Lancet 1973 I, 70-72

36) Lowe,C.R.
Congenital malformations among infants born to epileptic women
Lancet 1973 I, 9-10

37) Mackler,B., Grace, R., Tippit,D.F., Lemire,R.J., Shepard,T.H. and Kelley,V.C.
Studies of the development of congenital anomalies in rats III. Effects of inhibition of mitochondrial energy systems on embryonic development
Teratology 12, 291-296 (1975)

38) Majewski,F., Huenges,R., Dopfer,R.
Zur Variabilität der Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie
Vortrag 74. Tgg.dtsch.Ges.Kinderheilk. Freiburg 1978

39) Marsh,L., Fraser, F.C.
Chelating agents and teratogenesis
Lancet 1973 II, 846

40) Martinez,G. and Snyder,R.D.
Transplacental passage of primidone
Neurology 23, 381-383 (1973)

41) Martius,G.
Lehrbuch der Geburtshilfe
8. Aufl. Stuttgart: Thieme 1974

42) Meadow,S.R.
Anticonvulsant drugs and congenital abnormalities
Lancet 1968 II, 1296

43) Meadow,S.R.
Congenital abnormalities and anticonvulsant drugs
Proc.roy.Soc.Med. 63, 12-13 (1970)

44) Melchior,J.C. Placental transfer of phenobarbitone in epileptic women, and elimination in newborns Lancet 1967 II, 860-861

45) Michaelis,R., Dopfer,R., Gerbig, W.,Dopfer-Feller, P., Rohr,M. Die Erfassung obstetrischer und postnataler Risikofaktoren durch eine Liste optimaler Bedingungen, Anwendung des Optimalitätskonzepts nach Prechtl Mschr.Kinderheilk. 127, 149-155 (1979)

46) Michaelis,R., Dopfer-Feller,P., Dopfer,R., Gerbig, W., Rohr,M. Die Verteilung obstetrischer und postnataler Risikofaktoren bei 400 randomisierten Neugeborenen Mschr.Kinderheilk. 127, 196-200 (1979)

47) Milunsky,A., Graef,J.W., Gaynor, M.F.Jr. Methotrexate-induced congenital malformations J.Pediat. 72, 790-795 (1968)

48) Mirkin,B.L. Diphenylhydantoin: Placental transport, fetal localization, neonatal metabolism, and possible teratogenic effects J.Pediat. 78, 329-337 (1971)

49) Monson,R.R., Rosenberg,L., Stuart,M.S., Shapiro,S., Heinonen, O.P., Slone,D. Diphenylhydantoin and selected congenital malformations N.Engl.J.Med. 289, 1049-1052 (1973)

50) Morrison,D.F. Multivariate statistical methods New York,St.Louis, San Franzisco, Toronto,London,Sydney: McGraw-Hill 1967

51) Mumenthaler,M. Neurologie 5. Aufl. Stuttgart: Thieme 1976

52) Nellhaus,G. Head circumference from birth to eighteen years. Practical composite international and interracial graphs
Pediatrics 41, 106-114 (1968)

53) Neubert,D., Helge,H. und Röhnelt,M. Zum Problem pränataler Schädigungen bei antiepileptischer Therapie
Bibl.psychiat. 151, 99-113 (1975)

54) Nickl,R. Standardkurven der intrauterinen Entwicklung von Gewicht, Länge und Kopfumfang
Med.Diss. München 1972

55) Niswander,J.D., Wertelecki,W. Congenital malformation among offspring of epileptic women
Lancet 1973 I, 1062

56) Pendergrass,T.W. Fetal hydantoin syndrome and neuroblastoma
Lancet 1976 II, 150

57) Pfanzagl,J. Allgemeine Methodenlehre der Statistik II
Berlin: de Gruyter 1968

58) Pinto,W.Jr., Gardner,L.I., Rosenbaum,P. Abnormal genitalia as a presenting sign in two male infants with hydantoin embryopathy syndrome
Am.J.Dis.Child. 131, 452-455 (1977)

59) Prechtl,H.F.R. Neurological findings in newborn infants after pre- and paranatal complications. Aspects of prematurity and dysmaturity
Ed:Jonxis,J.H.P., Visser,H.K.A., Troelstra,J.A.
Leiden: Stenfert Kroese 1968

60) Prechtl,H.F.R., Beintema,D.J. Die neurologische Untersuchung des reifen Neugeborenen 2.Aufl. Stuttgart: Thieme 1976

61) Priestley,B.L. Drug addiction and the newborn Develop.Med.Child Neurol. 15, 200-201 (1973)

62) Raff,W. Zur Häufigkeit und Genese von Fehlbildungen und zerebralen Schädigungen bei Kindern epileptischer Mütter Med.Diss. Tübingen in Vorber.

63) Reith,H., Schäfer, H. Antiepileptika während Schwangerschaft und Stillzeit Dtsch.med.Wschr. 104, 818-823 (1979)

64) Rudd,N.L., Freedom, R.M. A possible primidone embryopathie J.Pediat. 94, 835-837 (1979)

65) Sachs,L. Angewandte Statistik 5. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1978

66) Schinzel,A. Fetales Hydantoin-Syndrom bei Geschwistern Schweiz.med.Wschr. 109, 68-72 (1979)

67) Seip,M. Growth retardation, dysmorphic facies and minor malformations following massive exposure to phenobarbitone in utero Acta Paediatr.Scand. 65, 617-621 (1976)

68) Shapiro,S., Hartz, S.C., Siskind,V., Mitchell,A.A., Slone, D., Rosenberg,L., Monson,R.R., Heinonen,O.P., Idänpään-Heikkilä,J., Härö,S., Saxén,L. Anticonvulsants and parental epilepsy in the development of birth defects Lancet 1976 I, 272-275

69) Shapiro,S., Slone, D., Hartz,S.C., Rosenberg,L., Siskind,V., Monson, R.R., Mitchell,A.A., Heinonen,O.P.
Are hydantoins (phenytoins) human teratogens?
J. Pediat. 90, 673-674 (1977)

70) Sherman,S., Roizen,N.
Fetal hydantoin syndrome and neuroblastoma
Lancet II, 517 (1976)

71) Smith,D.W.
Distal limb hypoplasia in the fetal hydantoin syndrome
Birth Defects XIII,1 355-359 (1977)

72) Sobczyk,W., Dowzenko,A., Krasicka, J.
Badania dzieci matek leczonych w czasie ciazy lekami przeciwpadaczkowymi
Neurol.Neurochir.Pol. 11, 59-63 (1977)

73) Speidel,B.D., Meadow,S.R.
Maternal epilepsy and abnormalities of the fetus and newborn
Lancet 1972 II, 839-843

74) Stumpf,D.A., Frost,M.
Seizures, anticonvulsants, and pregnancy
Am.J.Dis.Child. 132, 746-748 (1978)

75) Sullivan,F.M., McElhatton,P.R.
A comparison of the teratogenic activity of the antiepileptic drugs carbamazepine, clonazepam, ethosuximide, phenobarbital, phenytoin, and primidone in mice
Toxicol.Appl.Pharmacol. 40, 365-378 (1977)

76) Teramo,K., Hiilesmaa,V., Bardy,A., Saarikoski,S.
Fetal heart rate during a maternal grand mal epileptic seizure
J.Perinat.Med. 7, 3-6 (1979)

77) Tunnessen,W.W., Lowenstein,E.H. Glaucoma associated with the fetal hydantoin syndrome J.Pediat. 89, 154-155 (1976)

78) Visser,G.H.A., Huisjes,H.J., Elshove,J. Anticonvulsants and fetal malformations Lancet 1976 I, 970

79) Waziri,M., Ionasescu,V., Zellweger,H. Teratogenic effect of anticonvulsant drugs Am.J.Dis.Child. 130, 1022-1023 (1976)

80) Weiswasser,W.H., Hall,B.D., Delavan,G.W., Smith, D.W. Coffin-Siris syndrome Am.J.Dis.Cild. 125, 838-840 (1973)

81) Witkowski,R., Prokop,O. Genetik erblicher Syndrome und Mißbildungen 2. Aufl. Stuttgart: Fischer 1976

IX ADDENDUM

An dieser Stelle möchte ich all denen danken, die bei der Durchführung dieser Studie mitgewirkt haben: Herrn Dr. Huenges und Herrn Dr. Dopfer von der Universitätskinderklinik, Herrn Dr. Petruch, Herrn Dr. Schumm, Herrn Dr. Schupmann und Herrn Dipl.-Psych. Dr. Hamster von der Neurologischen Universitätsklinik, ebenso den Schwestern der beteiligten Polikliniken.
Herr Prof. Michaelis hat mich bei der Abfassung des Kapitels "Optimale obstetrische und postnatale Faktoren" beraten. Herr Dr. Deichsel vom Institut für medizinische Biometrie hat mich beim statistischen Teil der Arbeit unterstützt. Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Majewski für die Überlassung des Themas und für die gute Betreuung bei der Durchführung der Studie und der Abfassung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 4.10.1955 wurde ich, Peter Fischer, als Sohn des Albert Fischer und seiner Ehefrau Paula Fischer, geb. Dietmann, in Reutlingen geboren.
1962 trat ich in die Grundschule ein. Ab 1966 besuchte ich das Friedrich-List-Gymnasium in Reutlingen, wo ich 1974 das Abitur ablegte.
Im Sommer 1975 begann ich das Medizinstudium an der Universität Tübingen. Im März 1977 bestand ich die ärztliche Vorprüfung, im März 1978 den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung, im August 1980 den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung. Den dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung legte ich am 20.10.1981 ab.